

THESIS

MUNICH

1966

STUDIEN ZUR BLUTGERINNUNG  
UND FIBRINOLYSE SUB PARTU

Wolfgang Huke

LANE MEDICAL LIBRARY  
STANFORD UNIVERSITY  
300 PASTEUR DRIVE  
PALO ALTO, CALIF.





Digitized by the Internet Archive  
in 2026



Aus der I. Frauenklinik der Universität München

Direktor: Prof.Dr.med. W.Bickenbach

Studien zur Blutgerinnung und

Fibrinolyse sub partu

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wolfgang Huke

aus

Leeste bei Bremen

1966

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med. W.Bickenbach

Mitberichterstatter: ---

Dekan: Prof.Dr.med. R.Zenker

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Juli 1966

|                                                                                                | Seite |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| I. Einleitung                                                                                  | 2     |
| II. Literatur                                                                                  |       |
| A. Blutgerinnungsstörungen als Geburtszwischenfälle.<br>Ursachen ihrer Entstehung              | 4     |
| B. Engere Literatur zur Blutgerinnung während der Geburt                                       | 8     |
| III. Untersuchungen                                                                            |       |
| A. Gewinnung des Untersuchungsmaterials                                                        | 10    |
| B. Methodik                                                                                    | 12    |
| C. Methodenkritik                                                                              | 17    |
| IV. Eigene Ergebnisse                                                                          |       |
| A. Eigene Ergebnisse in Tabellen und Abbildungen                                               | 23    |
| B. Besprechung der eigenen Ergebnisse                                                          |       |
| 1. Ergebnisse aus mütterlichem Plasma                                                          | 24    |
| 2. Ergebnisse im Nabelschnurvenenplasma                                                        | 26    |
| 3. Ergebnisse bei drei Vakuum-Extraktionen                                                     | 27    |
| 4. Ergebnisse der Untersuchungen bei einer vorzeitigen<br>Lösung der normal sitzenden Plazenta | 28    |
| V. Diskussion der Ergebnisse                                                                   |       |
| A. Mütterliches Plasma                                                                         | 29    |
| B. Die Ergebnisse aus mütterlichem Plasma im Zusammenhang<br>mit der Geburt                    | 37    |
| C. Untersuchungen im Nabelschnurvenenplasma                                                    | 41    |
| D. Vergleich der Ergebnisse im mütterlichen und im<br>Nabelschnurvenenplasma                   | 43    |
| VI. Schlußbetrachtung                                                                          | 46    |
| VII. Zusammenfassung                                                                           | 48    |
| VIII. Literaturverzeichnis                                                                     | 50    |

## I. EINLEITUNG

Obwohl es in vielen Ländern "is now safer to be pregnant than not pregnant" (108) und auch die Gefahren für die Geburt mit der Beherrschung der Komplikationen durch Weichteilverletzungen des Geburtskanals, eine unvollständig gelöste Plazenta und Atonie des Uterusmuskels gering geworden sind, bleibt doch eine Gruppe von Geburtszwischenfällen übrig, die mit dem Zurückdrängen der anderen verhältnismäßig größer wurde und deren Aufklärung erst jetzt begann. Es sind Störungen der Blutgerinnung, bei denen durch eine Ungerinnbarkeit des Blutes kein ausreichender Gefäßverschluß zustande kommt.

Nachdem 1936 für die Insuffizienz der Gerinnung ein Mangel an Fibrinogen nachgewiesen werden konnte, haben sich die Veröffentlichungen darüber fortwährend vermehrt. Die Untersuchungen begannen jedoch meistens erst mit der klinischen Manifestierung einer solchen Blutgerinnungsstörung. Häufig bezogen sie sich auch nur auf den Faktor I, das Fibrinogen, des Blutgerinnungsschemas nach MORAWITZ und WÖHLISCH. Durch die Entdeckung weiterer Gerinnungsfaktoren im Blut sowie im Gewebe mußte dieses Schema in den Einzelheiten im Laufe der Jahre abgeändert werden (80a). Da die "Blutgerinnung" mit der Bildung eines festen Fibrinnetzes nicht abgeschlossen ist, wurde die Fibrinolyse als zweite Phase mit einbezogen (28, 31, 65c).

Da aus dem Gewebe der Plazenta, Dezidua, des Myometriums und aus Fruchtwasser große Mengen von Faktoren darzustellen sind, die die Blutgerinnung sowohl zu hemmen als auch zu be-

schleunigen vermögen, könnte sich durch eine Verkleinerung des Uterus und die Lösung der Plazenta unter jeder Geburt eine Änderung der Gerinnungsfähigkeit ergeben. Auf Anregung von Herrn Dr.med. H.LUDWIG habe ich mir deshalb die Aufgabe gestellt, die Blutgerinnung fortlaufend in einzelnen Phasen normal verlaufender Geburten zu untersuchen.

## II. L I T E R A T U R

### A. Blutgerinnungsstörungen als Geburtszwischenfälle.

#### Ursachen ihrer Entstehung.

Seitdem DIECKMANN 1936 (zitiert nach 47) für verstärkte unstillbare Nachblutungen post partum, ohne Uterusatonie oder Verletzungen, einen Fibrinogenmangel als Ursache nachweisen konnte, wird versucht, die Ätiologie dieser Störung aufzudecken. Das akute hämorrhagische Syndrom findet sich bei pathologischen Zuständen der Schwangerschaft und Geburt gehäuft. Aber auch nach Zangengeburt, Credé'schem Handgriff und nach normalen Spontangeburt wurden Störungen der Blutgerinnung beobachtet (13, 21, 14, 17, 19, 30, 37, 44, 38, 51/52, 56, 64, 65, 72/73/76, 82, 83/85/86, 87, 89/90, 94, 95, 103, 104, 108/109, 98/100, 121, 127, 132, 135).

Auf der einen Seite wird hinter den Blutgerinnungsstörungen ein eigener, hochpathologischer Entstehungsmechanismus vermutet (36), während andere in ihnen eine Übersteigerung von Gerinnungsvorgängen und -änderungen sehen, die schon unter normal verlaufenden Geburten eintreten sollen (20, 24). Bei den hämorrhagischen Komplikationen wurden viele Untersuchungen durchgeführt. Ihre Ergebnisse deuten auf mehrere auslösende Ursachen. Diese können auch für komplikationslose Geburten eine Bedeutung haben, da vielleicht die Gerinnungsänderungen kompensiert subklinisch verlaufen und für ihre Manifestation nur eines auslösenden Faktors bedürfen (103, 76).

Bei Sektionen nach tödlichen Zwischenfällen waren bei Fruchtwasserembolien viele Lungenkapillaren durch Fruchtwasserbestandteile und Fibrinpräzipitate verlegt. Bei der Abruptio placentae ergaben sich in Lunge, Leber und Milz Infarkte, die auf Fibrinniederschläge an den Kapillarwänden zurückzuführen sein sollen und über einen pulmonalen Hochdruck Schocksymptome auslösen (108). Ähnliche Symptome und pathologische Befunde sah man in Tierexperimenten nach Injektionen von Plazentarextrakten (107). Aus Plazentagewebe extrahierte man eine Gewebsthrombokinase (20, 88, 108, 121). In der normal gelösten Plazenta soll das Ferment in wesentlich geringerer Konzentration zu finden sein als in einer, während einer Sectio manuell entbundenen; ein Teil des Fermentes verbraucht sich also bei der Lösung der Plazenta (88), und im Lösungshämatom wird es in größerer Konzentration enthalten sein. Der Vergleich der Untersuchungsergebnisse nach Abruptio placentae mit den Tierexperimenten führte SCHNEIDER (108) zu seiner Theorie der "fibrination defibrination", einer Fibrinverbrauchstheorie. Hiernach gelangt thromboplastisches Material aus dem retroplazentaren Hämatom in den mütterlichen Kreislauf und macht das Blut durch Fibrinausfällung ungerinnbar. Da Dezidua (109), Eihäute (123) und Fruchtwasser (123, 118, 121, 128) auch thromboplastinhaltig sind, wären andere Komplikationen durch eine Verschleppung dieser Materialien ähnlich zu erklären.

Bei der Fruchtwasserembolie ist dagegen nur selten eine Afibrinogenämie festgestellt worden (89). Nach Zentrifugation des Fruchtwassers soll seine Thromboplastinaktivität abnehmen und ein Antithrombin darin zurückbleiben (121). Über eine

Fruchtwasserembolie mit einem Fibrinogengehalt von 250 mg% und einem Inhibitor der Gerinnung berichtet SCHNEIDER (108).

1946 wurde auf eine erhöhte fibrinolytische Aktivität bei der Präeklampsie und Abruptio placentae aufmerksam gemacht(132). Das Profibrinolysin, die inaktive Vorstufe des Fibrinolysins, scheint nur in Fruchtwasser vorzukommen (121), während Vorstufen eines Profibrinolysinaktivators oder Iysokinasen im Fruchtwasser (4, 12, 35, 90, 93, 121), in der Plazenta (84, 88), in normaler Dezidua (84), Dezidua nach Aborten (2), in höchster Konzentration im Myometrium (3) enthalten sind. Für die Plazenta (2, 60, 121), für die normale Dezidua (2) und für das Fruchtwasser (17) wird dies aber auch bestritten. Die meisten der Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen mit Afibrinogenämien wurden dann auch mit einer Fibrinolyse gekoppelt gefunden (4, 18, 21, 30, 35, 37, 44, 51/52, 64, 65, 83, 85, 86, 90, 127).

Da die Umstände des Auftretens einer Fibrinolyse unklar sind, die Möglichkeit der gleichzeitigen Einschwemmung sowohl thromboplastischen als auch fibrinolytischen Materials besteht oder ein Ferment sowohl in die Thrombinbildung als auch in die Fibrinolysinaktivierung eingreifen könnte, sprechen ROEMER et al. (95) von einer "Begleitfibrinolyse". Nach NIESERT (72) kann die Fibrinolyse sekundär "schockbedingt" einige Stunden nach der Geburt auftreten. Die Gebärende befindet sich durch einen Phasenwechsel nach HOFF in einem labilen vegetativen Gleichgewicht, einem latenten Schockzustand, und jede zusätzliche Be-

lastung wie ein Credé'scher Handgriff, vielleicht auch schon die stärkere Kreislaufbelastung durch das nach der Geburt vermehrte zirkulierende Blutvolumen, kann einen Schockzustand herbeiführen, der über das Nervensystem eine Fibrinolyse aktivieren kann. Als physiologisch sekundärer Mechanismus könnte sie verlegte Kapillaren wieder durchgängig machen (108). PHILLIPS (83) hält die Aktivierung des Fibrinolytins für einen primären Vorgang, wobei es zur Lyse des Fibrinogens komme; die wenigen, bei Afibrinogenämien mit tödlichem Ausgang gefundenen Fibringerinnsel könnten den Abfall des Fibrinogenspiegels nicht erklären. Durch eine prägonale oder postmortale Fibrinolyse werden diese nicht beseitigt, da Fibringerinnsel nach Fruchtwasserembolien und Präeklampsie regelmäßig nachweisbar sind (76).

Nach NIESERT (75/76) genügt in vielen Fällen für den Fibrinogenmangel schon der Verlust durch Ausfällung im retroplazentaren Hämatom, in dem 6g und mehr Fibrin gefunden werden können. Auch eine Phagozytose von experimentell ausgefälltem Fibrin durch Zellen des reticuloendothelialen Systems (RES) in der Leber und Milz wurde kürzlich beobachtet (63). Da in einigen untersuchten Fällen, ohne nachweisbares Antithrombin, durch Thrombinzusatz zum Blut keine Gerinnung eintrat, obwohl Fibrinogen mit anderen Methoden nachweisbar war, denken BELLER et al. (19) an eine biologische Inaktivierung, eine "Dysfibrinogenämie". In entsprechenden Versuchsansätzen lassen sich ähnliche Phänomene zeigen.

## B. Engere Literatur zur Blutgerinnung während der Geburt

Bei dieser Vielfältigkeit der Beeinflussungsmöglichkeiten auf das Blutgerinnungssystem während der Geburt liegen bisher nur wenige umfassendere Arbeiten vor. Häufig wurden fortlaufende Gerinnungsuntersuchungen in der Schwangerschaft und/oder im Wochenbett vorgenommen (6, 14/15/16, 20, 21, 24, 28, 34/35/36, 55, 56, 71, 72/73/75, 79, 85, 89/90, 96, 98/100/102, 106, 112, 114/115, 120, 121, 122, 126, 133), bei normalen Geburten meist nur mit größerem Abstand vor der Geburt des Kindes und entsprechend spät nach der Plazentalösung (6, 21, 26, 28, 55, 58/59, 71, 89/90, 96, 121). Von diesen Untersuchungen beziehen sich viele nur auf einzelne Faktoren.

Unter Berücksichtigung einzelner Abschnitte der Geburt liegen Ergebnisse vor von SCHWENZER (114,115), der bei der Lagerung zur Geburt, sofort post partum (pp), 2 und weitere Stunden pp untersuchte, von HERSCHLEIN (46) am Ende der Eröffnungsperiode (EP), zur Zeit der Plazentalösung, 1/2, 1 und weitere Stunden pp, von BIEŃIARZ (20) am Anfang der EP, Anfang der Austreibungsperiode (AP), 1/2 und 2 Stunden pp. STAMM (120) gibt Werte an für die EP, AP, Nachgeburtsperiode, NIESERT ( 72,73, 75) für die EP, AP, 1/2 und weitere Stunden pp, RUNGE et al. (98/102) sowie VARA (126) für das Ende der Gravidität, "post partum" und nach der Plazentageburt. ELSNER (34,35,36) untersuchte 2 bis 4 Stunden vor der Geburt, sofort nach der Geburt und 3 Stunden pp.

Von diesen Autoren bestimmte VARA nur das Fibrinogen, BIE-  
NIARZ zusätzlich noch den Quickwert (QW, Thromboplastinzeit  
nach QUICK) und die Koagulationszeit nach FOMIO, HERSCHLEIN  
die Faktoren I, II, V, VII, weitere Faktoren der Vorphase der  
Gerinnung und die Heparintoleranzzeit (HZ), SCHWENZER unter-  
suchte die Faktoren I, II, V, VII, die HZ, den QW, die Rekal-  
zifizierungszeit. STAMM gibt Werte an für die Faktoren, die  
Fibrinolyse mit Profibrinolysin (PFL) und Antifibrinolysin,  
NIESERT ebenfalls für die Faktoren, die HZ, für Antithrombine,  
PFL und den Fibrinabbau, RUNGE et al. für einen Teil der Fak-  
toren, den QW und das Thrombelastogramm, während ELSNER nur  
die Seite der Fibrinolyse berücksichtigte.

Um einen Einblick zu bekommen, ob die rasche Verkleinerung  
des Uterus und die Lösung der Plazenta einen Einfluß auf die  
Blutgerinnung haben, wurden im Rahmen dieser Arbeit bei 30 Ge-  
bärenden mit komplikationslosem Geburtsverlauf Einzelfaktoren  
der Gerinnung, eine Gesamtgerinnungsbestimmung und Bestimmun-  
gen fibrinolytischer Faktoren fortlaufend über die Zeit der  
Geburt und Nachgeburt durchgeführt. Bei 26 Frauen wurden die-  
selben Untersuchungen auch im Nabelschnurvenenblut vorgenom-  
men. Dazu werden Ergebnisse vorgestellt, die bei einer vorzei-  
tigen Plazentalösung und bei drei Vakuum-Extraktionen im Unter-  
suchungszeitraum gewonnen werden konnten.

### III. U N T E R S U C H U N G E N

#### A. Gewinnung des Untersuchungsmaterials

Die Blutentnahmen für die Gerinnungsuntersuchungen erfolgten aus Cubitalvenen der Mutter mit silikonierten Rekord-Spritzen durch V<sub>2</sub>A-Kanülen (Nr.1). Dem Blut wurde Natriumzitrat (3,8%) im Verhältnis 9+1 beigemischt. Aus der durchtrennten Nabelschnur wurde das Blut direkt im Strahl ohne Kanüle in einem silikonierten Reagenzglas aufgefangen, nachdem ein größerer Teil vorweg abgeflossen war. Eine Kanülenpunktion der Nabelschnurvene wurde zweimal zum Vergleich durchgeführt, in den anderen Fällen mußte sie unterbleiben, da vor allem auf eine zeitgerechte Blutabnahme bei der Mutter geachtet werden sollte und die Plazenta, im Durchschnitt, 8 Minuten post partum infantum geboren war. In silikonierten Gläsern wurde das Blut bis zur Zentrifugation (15 Minuten bei Zimmertemperatur, mit 3000 Umdrehungen pro Minute), das Plasma bis zu den und während der Bestimmungen in Eiswasser aufbewahrt.

Untersucht wurde Blut, das der Mutter

1. ante partum (ap), bei vollständig eröffnetem Muttermund, bevor die Preßwehen einsetzten,
2. post partum (pp), 1 - 2 Minuten nach der Geburt des Kindes,
3. post partum placentae (pppl), sofort nach Lösung der Plazenta abgenommen und
4. aus der Nabelschnur erhalten wurde (N), solange die Plazenta noch nicht gelöst war.

Da auf eine Abnahme der ap-Portion vor Einsetzen der Preß-  
wehen geachtet wurde, vergingen von dieser Blutentnahme bei  
den einzelnen Patientinnen bis zu der Aufarbeitung unterschied-  
liche Zeiten. Alle Versuche wurden jedoch innerhalb von 2 bis  
- in Extremfällen - 5 Stunden durchgeführt oder angesetzt.

Die meisten der Frauen erhielten in der Eröffnungsperiode  
Spasmolytica, bis auf drei alle eine Evipan-Durchtrittsnarko-  
se. Wurde eine Episiotomie gelegt, schloß sich zur Naht eine  
Lachgasnarkose an. Zwei der oben genannten drei Frauen erhiel-  
ten nach einer Episiotomie in Lokalanästhesie eine Evipan-Nar-  
kose zur Naht, bevor die pppl-Portion abgenommen werden konn-  
te. Zur Unterstützung der Uteruskontraktion wurden jeweils  
mit dem Evipan  $1\frac{1}{2}$  VE. Oxytocin injiziert. Durch eine bei drei  
Frauen sehr schnell erfolgende Plazentalösung konnte hier die  
pp-Blutprobe nicht abgenommen werden. Bei zwei weiteren erfolg-  
te, während der Blutabnahme für die ap-Portion, die Geburt des  
Kindes so schnell, daß in dieser Blutprobe sowohl ap- als auch  
pp-Blut enthalten war, sie wurde mit sub partu (sp) bezeichnet  
und in den graphischen Darstellungen zwischen den Zeitpunkten  
ap und pp eingezeichnet. Eine Blutabnahme pp erfolgte dann  
nicht mehr.

Bei drei Frauen, deren Kind durch eine Vakuum-Extraktion  
entbunden wurde, ist das Blut zu den oben genannten Zeitpunk-  
ten abgenommen worden, bei einer vorzeitigen Plazentalösung  
1 Stunde vor und einige Minuten nach der Ausstoßung der toten  
Frucht und Plazenta.

## B. Methodik

In dieser Arbeit werden die Faktoren I (Fibrinogen), II (Prothrombin), V (Proaccelerin) und VII (Proconvertin), die Thrombinzeit, der Quickwert, das Thrombelastogramm nach H.HAR-TERT als Gesamtgerinnungsbestimmung, die spontane Fibrinolyse, das Profibrinolysin, die antifibrinolytische Aktivität und die streptokinase-aktivierte Plasmafibrinolyse untersucht.

Fibrinogen: bestimmt als Hitzefibrin nach SCHULZ (110, 117). Statt der angegebenen 10 wurde 20 Minuten zentrifugiert, da nach der kürzeren Zeit noch große Zwischenräume im Zentrifugat vorhanden waren. Die von SCHULZ (110) angegebene Umrechnung in KJELDAHL-Fibrinogenwerte, etwa 70 mg% pro Teilstrich der NISSL-Röhrchen-Markierung, ist dadurch sicher verändert worden. Außer von der Zentrifugation hängen die Hitzefibrinwerte auch noch, nach DITTRICH et al. (29), vom Plasmaeiweißgehalt ab. Nach SCHWALM (113) betragen die Unterschiede der Ergebnisse der Hitzefibrin- zur KJELDAHL-Methode etwa  $\pm 50$  mg%. Die Umrechnung wird deshalb in dieser Arbeit nicht durchgeführt, ergäbe wegen der längeren Zentrifugation niedrigere Werte. Das Umrechnungsschema (110) ist zur Orientierung in den Abbildungen eingezeichnet. Der von Normalpersonen erhaltene Mittelwert beträgt 0,034 ml.

Faktoren II, V, VII: nach SCHULTZE-SCHWICK (117) in einer Einstufenmethode mit gereinigten Reagenzien (BEHRING-Werke) ermittelt. Die Normalwerte betragen: Faktor II: 34,7" ( $\pm 1,7$ "), Faktor V: 33,8" ( $\pm 1,4$ ") und Faktor VII: 34,0" ( $\pm 2,1$ "), entsprechend jeweils 100% der Eichkurven (siehe Abbildung 1).

Quickwert (Thromboplastinzeit nach QUICK) (49,117): Durchführung mit der Thromboplastin-Lösung "ROCHE" (Hoffmann-La Roche-Werk). 100%-Wert: 16,5"( $\pm 1,6$ "). Eichkurve in Abbildung 1.

Thrombinzeit: nach J.JÜRGENS (49). Statt mit Testthrombin wurde mit Thrombinum purum (BEHRING-Werke) in derselben, angegebenen Konzentration gearbeitet. Normalwert: 30"( $\pm 5,1$ ").

Thrombelastogramm: nach H.HARTERT (120). Aus arbeitstechnischen Gründen konnte kein Nativblut-Thrombelastogramm bestimmt werden. Deshalb wurden 0,25 ml, in Eiswasser aufbewahrtes Plasma (wie oben angegeben zentrifugiert) in die nicht vorgewärmten Küvetten eingefüllt. In diese waren 0,05 ml  $\text{CaCl}_2$ -Lösung (548 mg%) vorgelegt worden. Die Registrierung setzte 30 bis 40" nach Einfüllen des Plasmas ein. Zur Auswertung werden angegeben: die Reaktionszeit (r), die Gerinnselbildungszeit ( $K_{20\text{mm}}$ ), die maximale Thrombuselastizität ( $m_g$ ) - aus dem maximalen Thrombelastogrammausschlag berechnet (120) -, die Zeit (vom Einfüllen des Plasmas ab gerechnet), nach der  $m_g$  erreicht wird und die Thrombuselastizitäten nach 30', 60' und 90' bzw. 120' Laufzeit des Thrombelastogrammes (TEG) als  $K_{30'}$ ,  $K_{60'}$ ,  $K_{90'}$ ,  $K_{120'}$ . Normalwerte von 10 männlichen Personen, deren Blutplasma in gleicher Weise behandelt wurde, sind:  $r=12'45''$ ,  $K_{20\text{mm}}=9'20''$ ,  $m_g=92$  nach 54' Laufzeit. Siehe Abbildungen 4 und 5. Das Thrombelastogramm lief 2 Stunden für die Blutproben ap und pppl, für pp und N mindestens 1 Stunde. In Vergleichsuntersuchungen (65b,c) für die Abnahmezeitpunkte pppl und N wurden auch Nativblut-TEGs geschrieben. Das Blut wurde hierbei durch Kanülenpunktion erhalten, die Küvetten waren vorgewärmt.

Profibrinolysin: nach WITTE und DIRNEBERGER (49, 117) aus Zitratplasma bestimmt. In Vorversuchen ergaben sich außer der Fehlerstreuung von 30,4" bei Doppelansatz, keine Abweichungen bei Bestimmungen aus Oxalat- oder Zitratplasma. Da bei der End-(Lyse)doppelbestimmung nur eine Fehlerstreuung von 11,6" auftrat, wurde aus Materialersparnis im allgemeinen keine Doppelbestimmung durchgeführt, für einen Doppelansatz stand nicht genügend Plasma zur Verfügung. Das durch Ammoniumsulfat ausgefällte Euglobulinpräzipitat wurde nach der Zentrifugation für einige Tage tiefgefroren ( $-15^{\circ}\text{C}$ ) aufbewahrt, bis zur Wiederauflösung und Streptokinase-Aktivierung (5000 Ch.E. Streptase-BEHRING-Werke pro 1ml Pufferlösung-pH 7,6). Bei 10 männlichen Normalpersonen schwankte die Lysezeit von 125 bis 235". Der 100%-Wert wurde beim Aufstellen einer Eichkurve (siehe Abbildung 1) als Mittelwert auf 167" festgelegt.

Antifibrinolysin: nach LARBET (67, 120) durch Inkubieren einer Standardfibrinolysinlösung mit dem zu untersuchenden Plasma, im Verhältnis 1+1, bestimmt. Das nach Streptokinase-Aktivierung am isoelektrischen Punkt (pH 5,2-5,3) ausgefällte Standardfibrinolysin und das zur Bildung eines Standardfibringerinnsels benötigte Rinderzitratplasma wurden, in kleine Portionen abgeteilt, bis zum Verbrauch ebenfalls tiefgefroren aufbewahrt. Die Standardfibrinolysezeit lag bei 2'12" = 100% Aktivität. Hierfür wurde statt Plasma isotonische Kochsalzlösung eingesetzt, die Bestimmung erfolgte sofort. Zur Verdünnungsreihe = Standardkurve siehe die Abbildung 1. Der Antifibrinolysingehalt lag normalerweise bei 14% Restaktivität

(= 86% Hemmung des Standardfibrinolysins), entsprechend einer Lysezeit von 4'52". Die Fehlergrenze der Methode ergab  $\pm 66''$ .

Fibrinolyse: Auf Fibrin-Agar-Platten nach ASTRUP und MÜLLERTZ, Modifikation nach JÜRGENS und BELLER (49), mit Stanzlöchern, wurde untersucht:

1. eine spontane Plasmafibrinolyse, nach Einfüllen von 0,03 ml Plasma in die Stanzlöcher. Eine Spontanlyse wurde mehrmals gesehen, aber in nicht ausmeßbarem Umfang. Die Bewertung erfolgte mit: (+), (++) oder (-), wenn keine Lyse auftrat.
2. die durch Streptokinase aktivierte Plasmafibrinolyse. Das Plasma wurde mit Streptase (BERNING-Werke) (5000 Ch.E. pro 1ml Pufferlösung-pH 7,8) im Verhältnis 1+1 für 15' bei Zimmertemperatur aktiviert. Die Fibrin-Agar-Platten wurden 20 Stunden bei 37°C bebrütet. Die Lyseangabe erfolgt im Quadrat des Lysehofdurchmessers, nach Abzug des Quadrates des Stanzlochdurchmessers. Bei Normalpersonen ergaben sich Lysehöfe von 254mm<sup>2</sup> (Mittelwert). Die Umrechnung in Prozent erfolgt nicht, da eine Eichkurve zu flach ausfiel.

Wenn bei den einzelnen Methoden ein Gerinnungseintritt zu ermitteln war, wurde eine Platinöse verwandt. Zur Lysebestimmung wurden beim Profibrinolysin aufsteigende Bläschen, beim Antifibrinolysin fallender Sand beobachtet.

Zur Kontrolle wurden alle Bestimmungen auch an Plasmen von 10 männlichen Personen durchgeführt (siehe Tabelle 1 und Abbildungen 4 und 5). Männliche Personen wurden untersucht, weil

nach LUDWIG (65a) und anderen die Gerinnungswerte bei Frauen mit dem Menstruationszyklus schwanken. Soweit die einzelnen Methoden nicht geeicht wurden, ist der Mittelwert der Kontrollbestimmungen als Vergleichsnormalwert herangezogen worden.

Die oben angegebenen Fehlergrenzen betragen  $\pm 2s$  ( $s$  = mittlere Fehlerabweichung). Sie wurden aus allen, im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Doppelbestimmungen für die jeweilige Methode berechnet (41).

## C. Methodenkritik

### Fibrinogen

Die mit der Hitzefibrinmethode nach SCHULZ (110, 117) ermittelten Werte lassen sich in mg% KJELDAHL-Fibrin umrechnen (110). Bei gleichzeitiger Bestimmung nach beiden Methoden schwanken die Werte um  $\pm 50$  mg% (113). Die Hitzefibrinmethode wird stark von der Zentrifugationsgeschwindigkeit und -dauer sowie vom Plasmaeiweißgehalt beeinflusst (29). Während GROSS (41a) annahm, daß größere Fibrinogenspaltprodukte bei der Hitzefällung erfaßt würden, beeinflussen sie nach LUDWIG (65c) das Ergebnis nicht.

### Faktoren II, V und VII

Die Ergebnisse der Faktorenbestimmungen sind abhängig von der Dauer der Lagerung der zu untersuchenden Blut- oder Plasmaproben, von der Lagerungstemperatur, den Abnahmebedingungen (117). Die Aktivität des Faktor V soll bei der Lagerung am schnellsten abnehmen. Nach neueren Untersuchungen an gelagertem Konservenblut (116) spielt der Zeitfaktor jedoch keine große Rolle, wenn man die Blutproben nicht tagelang aufbewahrt. Der Faktor V soll sehr empfindlich sein gegen Fibrinolysineinwirkung (siehe bei 41a; in eigenen Untersuchungen fand GROSS dies allerdings nicht). Durch Thrombinspuren kann die Faktor V-Aktivität gesteigert werden (65c).

Faktor VII (sowie Faktor IX) ist eng mit Prothrombin (Faktor II) verbunden (117a, 28). Lebermitochondrien können Prothrombin in vitro aus gereinigtem Faktor VII bilden (28). Die

Trennung von Faktor VII und Prothrombin macht große Schwierigkeiten. Bei der Faktor VII-Bestimmung wird zum Teil auch die Faktor X-Aktivität mitbestimmt, eine Unterscheidung wäre durch Russel-Viperngift möglich (26). Antiprothrombinseren inaktivieren in hohem Maße auch Faktor VII, IX, noch deutlich Faktor X. Faktor V und Faktor VIII werden jedoch nicht beeinflusst (117a).

Die hier durchgeführten Einphasenbestimmungen sind damit nicht streng spezifisch, sie zeigen Gruppenreaktionen an. Die Ergebnisse für Faktor II und Faktor VII laufen in gewissen Grenzen parallel. Da die Einphasenmethoden besonders auf erhöhte Aktivität der Faktoren V und VII ansprechen, soll das Ergebnis für die Prothrombinbestimmung verfälscht werden können (28).

#### Quicktest (Thromboplastinzeit nach QUICK)

Mit dem Quicktest wird keine Prothrombinbestimmung vorgenommen, wie QUICK ursprünglich annahm, sondern in ihm kommen alle Faktoren "jenseits der Thrombokinase" (41a) zur Geltung: vor allem Faktor II, V, VII, X (28, 65c, 115), aber auch Fibrinogenschwankungen, pH-Veränderungen, Antithrombine (65c, 115, 117) Faktor VIII, IX, der Plasmafaktor 3 (115).

Bei eigenen Untersuchungen in Nabelschnurplasma zog die starke Faktor II, V und VII-Erniedrigung keine vom Normalbereich abweichende Quickwert-Veränderung nach sich. Dasselbe Ergebnis findet sich auch bei anderen Autoren (15/16, 102).

Beeinflusst wird diese Methode auch durch Antithrombinaktivitäten, die bei der Thromboplastingewinnung mit extrahiert werden (26a). Im Blutserum kann sich auch eine Antigewebs-

thrombokinase befinden (117, 126a). Da die mit unterschiedlichen Extraktionsmethoden hergestellten, käuflichen Thromboplastinpräparate am selben Blutplasma unterschiedliche Ergebnisse zeigen, sollte angegeben werden, womit untersucht wurde (28).

### Thrombinzeit

Bei der Thrombinzeitbestimmung wird die gesamte Antithrombinaktivität gegen eine vorgegebene Thrombinmenge bestimmt (41a). Die Beeinflussung des Thrombinzeit durch den Fibrinogenspiegel (22, 117), besonders bei Erniedrigung desselben (41a), wird für semiquantitative Tests genutzt. In unseren Untersuchungen zeigte sich zwischen der Hitzefibrinbestimmung und der Thrombinzeit keine Übereinstimmung. Durch ein bei der Fibrinolyse auftretendes Antithrombin VI kann die Thrombinzeit auch etwas über eine ablaufende Fibrinolyse aussagen, unter experimentellen Bedingungen besteht eine Proportionalität (41a).

### Thrombelastogramm nach H.HARTERT

Im Thrombelastogramm kann die Blutgerinnung im zeitlichen Ablauf verfolgt werden. Da es zumeist unter Sauerstoffabschluß durch Paraffinüberschichtung geschrieben wird, ist das physiologische Geschehen nicht naturgetreu nachgeahmt. Das Vollblut-Thrombelastogramm reagiert auf eine Verunreinigung durch Gewebsthrombokinase bei der Blutentnahme empfindlich, das Thrombelastogramm aus Oxalat- oder Zitratplasma ist unempfindlicher (45a). Die in unseren Untersuchungen durchgeführte Rekalzifizierungsmethode, hier im plättchenarmen Plasma, zeigt besonders Störungen der Vorphase (Faktor VIII, IX, X) bzw. Hemmkör-

per der Gerinnung an; Prothrombin- und Faktor VII-Mangel bewirkt keine Verlängerung der Gerinnungszeit (65c). Die Maximalamplitude der Gerinnselelastizität wird beeinflusst durch den Gehalt an Thrombozyten, Fibrinogen, eventuell den Fibrin-stabilisierenden Faktor (FSF) (65c). Unter experimentellen Bedingungen kann durch kleine Fibrinolysinkonzentrationen die Gerinnung, durch Thrombinspuren die Fibrinolyse in Gang gesetzt werden (41b, 117b).

### Profibrinolysin

Nach WITTE und DIRNBELGER (132a) reagiert bei dieser Methode nicht nur das reine Profibrinolysin, sondern es wird auch das Aktivatorsystem miterfaßt, denn der Proaktivator ist wie das Profibrinolysin zu den Globulinen zu rechnen. Bei der Reinigung des Profibrinolysins ist es noch nicht gelungen, den Proaktivator abzutrennen, seine Aktivität läuft immer parallel der des Profibrinolysins, seine Existenz ist umstritten (28). Der Profibrinolysingehalt unterliegt großen individuellen Schwankungen. Nach GROSS (41c) gibt es eine Profibrinolysin-Insuffizienz gegenüber Streptokinase, der Testsubstanz, die das Profibrinolysin zu 100% in Fibrinolysin überführt (120).

### Antifibrinolysinbestimmung

Diese Methode nach MARDET mißt die gesamte Antifibrinolysin-aktivität gegen eine Standardfibrinolysininlösung. Die Restaktivität wird an einem Rinderfibringerinnsel gemessen. Da bei unseren Untersuchungen das Rinderplasma einer Charge entstammte, blieb der Fibrinogengehalt konstant. Da jedoch der Fibrinogen-

gehalt der untersuchten Plasmen variiert, muß auch das zu ly-  
sierende Gerinnsel unterschiedlich ausfallen, die Standardbe-  
dingungen bleiben bei dieser Methode also nicht konstant. Das  
aktive (Standard)Fibrinolysin aktiviert auch das Profibrinoly-  
sin (41c) des Untersuchungsplasmas, damit erhöht sich in unbe-  
kanntem Maße die "Standardaktivität"; das aktivierbare Rinder-  
profibrinolysin kann als Konstante bei der Eichung mit einbe-  
zogen werden.

## Fibrinolyse

### 1. Spontane Plasmafibrinolyse

Bei der Plattenmethode nach ASTRUP und MÜLLERTZ (49) wird eine  
Komplexbestimmung durchgeführt, wenn man Plasma auftröpfet. Da  
im verwendeten Rinderfibrinogen auch Profibrinolysin enthalten  
ist, werden nicht nur aktives Fibrinolysin, sondern auch Akti-  
vatoren des Profibrinolysins gemessen (39a, 120). Bei der lan-  
gen Bebrütungsdauer von 20 Stunden kommen auch die Antifibrino-  
lysine zur Wirkung (75, 117c). Die spontane Fibrinolyse soll  
in vitro schwer nachzuweisen sein (26), da das aktive Fibrino-  
lysin sehr schnell wieder verschwunden ist. Durch Silikonisie-  
rung der Geräte und Aufbewahrung in Eiswasser soll der Aktivi-  
tätsschwund, wenigstens zum größeren Teil, vermieden werden  
(39a).

### 2. Streptokinase-aktivierte Plasmafibrinolyse

Während humanes Profibrinolysin zu 100% in Fibrinolysin über-  
geführt wird (120), soll bovines Profibrinolysin (das in der

ASTRUP-Platte enthalten ist) durch Streptokinase nicht aktiviert werden. Streptokinase wirke als Lysokinase nur auf den Proaktivator (39a). Bei unseren Leerkontrollen ergab sich jedoch mit Streptokinaselösung ohne Plasmazusatz auf der ASTRUP-Platte ein Lysehof von  $80\text{mm}^2$  (Mittelwert bei 10 männlichen Personen:  $254\text{mm}^2$ ). Da bei unseren Untersuchungen Vollplasma eingesetzt wurde, kommen auch die Antifibrinolysine zur Wirkung (75, 117c). Die Ergebnisse dieser Plattenmethode und der Profibrinolysinbestimmung nach WITTE-DIRNBERGER laufen nicht parallel: Beide Male wird das gesamte Profibrinolyse aktiviert. Es ergibt sich im Schwangerenplasma sogar bei erniedrigtem Profibrinolysinwert und erhöhter Antifibrinolysinaktivität (nach MARBET) ein vergrößerter Lysehof. Bei allen Fibrinolyseuntersuchungen, die mit Streptokinase durchgeführt werden, sollen in vitro Antistreptolysine oft Verwirrung stiften (39a, 117c).

#### IV. EIGENE ERGEBNISSE

##### A. Eigene Ergebnisse in Tabellen und graphischen Darstellungen

Die bei den Untersuchungen zur Blutgerinnung und Fibrinolyse unter der Geburt erhaltenen Ergebnisse werden in den folgenden Tabellen und Abbildungen zusammengestellt. Dazu werden Ergebnisse vorgestellt, die bei einer vorzeitigen Lösung der normal sitzenden Plazenta und bei drei Geburten, die durch eine Vakuum-Extraktion beendet wurden, gewonnen werden konnten. Die für alle Untersuchungsmethoden auch in Normalplasma (männliche Personen) durchgeführten Bestimmungen dienen als Vergleichswerte, da nicht für jede Methode eine Eichung möglich war.

Tabelle 1

100%-Werte und Fehlergrenzen einzelner Methoden. Mittelwerte der Untersuchungsergebnisse aus Blutplasma von 10 männlichen Personen

| Untersuchungen<br>im Zitratplasma                                     | 100%-<br>Wert | Methoden-<br>fehler<br>(2s) a) | Normal-<br>Personen           | Extrem-<br>werte c)               |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Hitzeibrin (F)                                                        |               |                                | 0,034ml                       | 0,028-0,04ml                      |
| (F.II) Prothrombin                                                    | 34,7"         | $\pm 1,7"$                     | 34,3"                         |                                   |
| (F.V) Faktor V                                                        | 33,8"         | $\pm 1,4"$                     | 34,5"                         |                                   |
| (F.VII) Faktor VII                                                    | 34,0"         | $\pm 2,1"$                     | 35,3"                         |                                   |
| Quickwert (QW)                                                        | 16,5"         | $\pm 1,6"$                     | 17,1"                         |                                   |
| (TZ) Thrombinzeit                                                     | 30,0"         | $\pm 5,1"$                     | 31,2"                         |                                   |
| (PFL) Profibrinolytin                                                 | 167"          | $\pm 30,4"$<br>(11,6") b)      | 198"                          | 125" - 235"                       |
| (AFL) Antifibrinolytin-<br>(Lysezeit)                                 | 2'12"         | $\pm 66"$                      | 4'52"<br>(=14% Restaktivität) | 3'30" - 6'15"                     |
| (FL') streptokinaseakti-<br>vierte Plasmafibrinolyse                  |               |                                | 254mm <sup>2</sup>            | 216 - 269mm <sup>2</sup>          |
| (FL") spontane Plasma-<br>fibrinolyse                                 |               |                                | (-)                           | Bewertung: +, ++,<br>- (=negativ) |
| (TEG) Thrombelastogramm                                               |               |                                |                               |                                   |
| (r) Reaktionszeit                                                     |               |                                | 12'45"                        | 16'55" - 7'15"                    |
| (K <sub>20mm</sub> ) Gerinnselbil-<br>dungszeit                       |               |                                | 9'20"                         | 17'30" - 5'30"                    |
| (m <sub>g</sub> ) max. Thrombusela-<br>stizität                       |               |                                | 92                            | 56 - 119                          |
| (m <sub>g</sub> nach min) erreicht                                    |               |                                | 54'                           | 36' - 2h                          |
| (K <sub>30'</sub> ) Thrombuselasti-<br>zität nach 30'<br>TEG-Laufzeit |               |                                | 71                            | 15 - 104                          |
| (K <sub>60'</sub> ) ähnlich K <sub>30'</sub>                          |               |                                | 84                            | 48 - 113                          |
| (K <sub>120'</sub> ) ähnlich K <sub>30'</sub>                         |               |                                | 73                            | 47 - 89                           |

a) Alle Fehlergrenzen sind aus Doppelbestimmungen aller im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen berechnet; nach (41)

b) Methodenfehler bei End(Lyse-)doppelbestimmung

c) bei den Untersuchungen im Normalplasma

Die in dieser Tabelle enthaltenen Abkürzungen werden auch in den folgenden Tabellen verwendet

| Tabelle 2                                  |      | F.II   |     | F.V  |    | F.VII |    | Quickwert |     |
|--------------------------------------------|------|--------|-----|------|----|-------|----|-----------|-----|
|                                            |      | sec    | %   | sec  | %  | sec   | %  | sec       | %   |
| I. Mittelwerte                             | ap   | 31,1   | 140 | 36,9 | 46 | 34,3  | 96 | 15,8      | 113 |
|                                            | pp   | 30,8   | 145 | 36,3 | 53 | 34,4  | 96 | 16,1      | 107 |
|                                            | pppl | 31,6   | 133 | 36,7 | 48 | 34,3  | 96 | 15,9      | 110 |
|                                            | N    | 43,7   | 50  | 37,9 | 38 | 45,7  | 50 | 17,1      | 94  |
| II. mittlere Abweichung (s)                | ap   | 2) 1,9 |     | 1,8  |    | 2,1   |    | 1,5       |     |
|                                            | pp   | 1,7    |     | 2,2  |    | 2,2   |    | 1,6       |     |
|                                            | pppl | 2,0    |     | 2,4  |    | 1,9   |    | 1,6       |     |
|                                            | N    | 3,6    |     | 2,2  |    | 4,2   |    | 1,6       |     |
| III. mittlerer Fehler des Mittelwerts (3s) | ap   | 2) 1,1 |     | 1,0  |    | 1,2   |    | 0,8       |     |
|                                            | pp   | 1,1    |     | 1,3  |    | 1,3   |    | 1,0       |     |
|                                            | pppl | 1,1    |     | 1,3  |    | 1,0   |    | 0,9       |     |
|                                            | N    | 2,1    |     | 1,3  |    | 2,4   |    | 2,7       |     |

| Forts.  | Hitze-<br>fibrin | TZ   | Thrombelastogramm |                   |                |                     |       |       |        |
|---------|------------------|------|-------------------|-------------------|----------------|---------------------|-------|-------|--------|
|         | ml               | sec  | r                 | K <sub>20mm</sub> | m <sub>e</sub> | m <sub>e</sub> nach | K 30' | K 60' | K 120' |
|         |                  |      | min               | sec               | min            | sec                 |       |       |        |
| I. ap   | 0,059            | 19,8 | 8 26              | 3 41              | 179            | 44                  | 160   | 163   | 133    |
| pp      | 0,059            | 17,4 | 7 20              | 2 53              | 206            | 43                  | 175   | 191   | -      |
| pppl    | 0,059            | 16,7 | 6 57              | 2 43              | 185            | 47                  | 175   | 181   | 137    |
| N       | 0,038            | 19,6 | 4 47              | 2 33              | 153            | 30                  | 146   | 121   | -      |
| II. ap  | 0,01             | 4,4  | 1 45              | 1 28              | 48             |                     |       |       |        |
| pp      | 0,01             | 4,8  | 1 07              | 0 52              | 56             |                     |       |       |        |
| pppl    | 0,01             | 3,5  | 1 43              | 0 47              | 54             |                     |       |       |        |
| N       | 0,01             | 4,6  | 3 06              | 1 52              | 67             |                     |       |       |        |
| III. ap | 0,006            | 2,4  | 1 00              | 0 50              | 28             |                     |       |       |        |
| pp      | 0,005            | 2,9  | 0 38              | 0 31              | 32             |                     |       |       |        |
| pppl    | 0,006            | 1,9  | 0 56              | 0 25              | 29             |                     |       |       |        |
| N       | 0,006            | 2,7  | 1 49              | 1 08              | 39             |                     |       |       |        |

| Forts.  | PFL |    | AFL <sup>®)</sup> |            | FL'             | FL''           |
|---------|-----|----|-------------------|------------|-----------------|----------------|
|         | sec | %  | L.Z. min          | R.A. sec % | mm <sup>2</sup> | Zahl der Fälle |
| I. ap   | 192 | 68 | 8 10              | 5,5        | 326             | 6+             |
|         | 181 | 79 | 8 10              | 5,5        | 316             | 3+, 1++        |
|         | 183 | 77 | 8 31              | 5,5        | 330             | 5+             |
|         | 258 | 35 | 8 21              | 5,5        | 269             | 1+, 1++        |
| II. ap  | 40  |    | 2 29              |            | 64              |                |
|         | 35  |    | 2 19              |            | 57              |                |
|         | 36  |    | 2 18              |            | 50              |                |
|         | 50  |    | 2 13              |            | 69              |                |
| III. ap | 22  |    | 1 25              |            | 38              |                |
|         | 21  |    | 1 23              |            | 36              |                |
|         | 19  |    | 1 17              |            | 29              |                |
|         | 28  |    | 1 17              |            | 45              |                |

2) bei den folgenden Zahlenangaben ist das Zeichen (±) ausgelassen

®) L.Z.= Lysezeit  
R.A.=Restaktivität

Weitere Erklärung der Symbole siehe in Tabelle 1

Ergebnisse der Untersuchungen zur Blutgerinnung und Fibrinolyse unter der Geburt:  
Mittelwerte, mittl. Fehler des Mittelwerts und mittl. Abweichungen

Tabelle 3

|                                     |      | F.II | F.V  | F.VII | TZ   | Quickwert |     | Hitze-<br>fibrin |
|-------------------------------------|------|------|------|-------|------|-----------|-----|------------------|
|                                     |      | sec  | sec  | sec   | sec  | sec       | %   | ml               |
| 1. Vakuum-Extraktion                | ap   | 35,0 | 34,0 | 33,7  | 16,0 | 16,0      | 108 | 0,063            |
|                                     | pp   | 32,2 | 35,0 | 35,7  | 15,0 | 15,5      | 118 | 0,063            |
|                                     | pppl | 32,7 | 34,2 | 34,0  | 15,0 | 16,5      | 100 | 0,062            |
|                                     | N    | 45,7 | 41,0 | 46,5  | 19,0 | 18,0      | 83  | 0,045            |
|                                     | K    | 53,0 | 40,5 | 40,5  | 23,0 | 21,2      | 56  | 0,035            |
| 2. Vakuum-Extraktion                | ap   | 29,5 | 35,0 | 32,7  | 23,0 | 13,7      | 159 | 0,075            |
|                                     | pp   | 30,0 | 34,5 | 32,2  | 24,0 | 15,7      | 114 | 0,075            |
|                                     | pppl | 31,2 | 33,7 | 34,5  | 19,0 | 14,7      | 137 | 0,068            |
|                                     | K    | 53,0 | 40,5 | 40,5  | 23,0 | 21,2      | 56  | 0,035            |
|                                     | l    | 53,0 | 40,5 | 40,5  | 23,0 | 21,2      | 56  | 0,035            |
| 3. Vakuum-Extraktion                | ap   | 35,0 | 36,7 | 34,2  | 13,5 | 14,2      | 146 | 0,057            |
|                                     | pp   | 33,2 | 36,0 | 33,7  | 14,5 | 14,0      | 152 | 0,05             |
|                                     | pppl | 34,0 | 35,5 | 33,5  | 12,2 | 16,2      | 105 | 0,05             |
|                                     | K    | 53,0 | 40,5 | 40,5  | 23,0 | 21,2      | 56  | 0,035            |
| Vorzeitige Plazenta-<br>lösung(VPL) | ap   | 33,7 | 32,0 | 33,7  | 14,5 | 19,0      | 73  | 0,065            |
|                                     | pppl | 35,0 | 39,0 | 37,5  | 10,0 | 15,5      | 118 | 0,058            |

| (Forts.) | Thrombelastogramm |                   |      |             |     |     |     |      | PFI |       | AFL   | FL'             | FL'' |
|----------|-------------------|-------------------|------|-------------|-----|-----|-----|------|-----|-------|-------|-----------------|------|
|          | r                 | K <sub>20mm</sub> | mg   | mg          | K   | K   | K   | K    | sec | min   | sec   | mm <sup>2</sup> |      |
|          | min sec           | min sec           |      | nach<br>min | 30' | 60' | 90' | 120' |     |       |       |                 |      |
| 1. VE ap | 8 05              | 3 15              | 135  | 47          | 117 | 133 | -   | 108  | 180 | 6 31  | 326   | -               | -    |
|          | pp                | 8 00              | 4 15 | 194         | 52  | 156 | 125 | 170  | -   | 173   | 7 19  | 346             | -    |
|          | pppl              | 7 15              | 3 15 | 167         | 45  | 147 | 160 | -    | 130 | 276   | 6 20  | 316             | -    |
|          | K                 | 2 15              | 2 30 | 100         | 33  | 98  | 21  | 87   | -   | 227   | 6 06  | 225             | -    |
| 2. VE ap | 8 00              | 2 30              | 239  | 42          | 228 | 207 | -   | 160  | 135 | 6 53  | 306   | +               | +    |
|          | pp                | 6 55              | 2 00 | 355         | 30  | 355 | 317 | -    | 150 | 6 28  | 306   | +               | +    |
|          | pppl              | 8 00              | 2 30 | 300         | 37  | 284 | 264 | -    | 178 | 140   | 6 28  | 316             | +    |
|          | l                 | 5 51              | 5 15 | 153         | 45  | 127 | 147 | -    | 120 | 7 25  | 269   | -               | -    |
| 3. VE ap | 10 33             | 4 30              | 178  | 55          | 133 | 178 | -   | 150  | 130 | 10 34 | 269   | -               | -    |
|          | pp                | 6 30              | 2 30 | 251         | 40  | 233 | 245 | -    | 194 | 160   | 10 40 | 242             | -    |
|          | pppl              | 9 33              | 3 15 | 190         | 40  | 178 | 166 | -    | 138 | 150   | 11 20 | 269             | -    |
| VPL ap   | 5 55              | 2 45              | 133  | 39          | 125 | 110 | -   | 87   | 248 | 6 34  | 377   | -               | -    |
|          | pppl              | 8 30              | 3 15 | 130         | 41  | 117 | 119 | -    | 24  | 225   | 7 04  | 377             | -    |

1. Vakuum-Extraktion(VE): Patientin ist 39 Jahre alt, Primipara; 40. Woche. Indikation zur operativen Geburtsbeendigung: verzögerte Austreibungsperiode, starke kindliche Kopfkongfiguration
2. VE: Patientin 33 Jahre, Primipara; 42. Woche. Indikation: Wehenschwäche, Pat. ist erschöpft, verzögerte Austreibungsperiode.
3. VE: Patientin 33 Jahre, Primipara; 42. Woche. Indikation: verzögerte Austreibungsperiode, schlechte kindliche Herztöne.
- Vorzeitige Plazentalösung: Patientin 18 Jahre, Primipara; 30. Woche. Nach Verkehrsunfall vorzeitige Plazentalösung und Fruchttod. Wegen stärkeren Blutverlustes wurde 500 cm<sup>3</sup> Blut transfundiert. Am 2. Tag danach spontane Geburt eines 41 cm langen, macerierten toten Kindes. Plazentainfarkte.

Tabelle 4

Thrombelastogramme:

Vergleichswerte für Plasma und Nativblut <sup>a)</sup>

|                | r     | K <sub>20mm</sub> | m <sub>g</sub> | m <sub>g</sub><br>erreicht<br>nach |
|----------------|-------|-------------------|----------------|------------------------------------|
| Mutter Plasma  | 6'57" | 2'43"             | 185            | 47'                                |
| pppl Nativblut | 7'59" | 2'55"             | 188            | 43'                                |
| Nabel- Plasma  | 4'47" | 2'33"             | 153            | 30'                                |
| vene Nativblut | 9'07" | 4'10"             | 145            | 39'                                |

<sup>a)</sup> Die Angaben zum Nativblut-Thrombelastogramm sind entnommen aus H.LUDWIG et al. (65b,c)

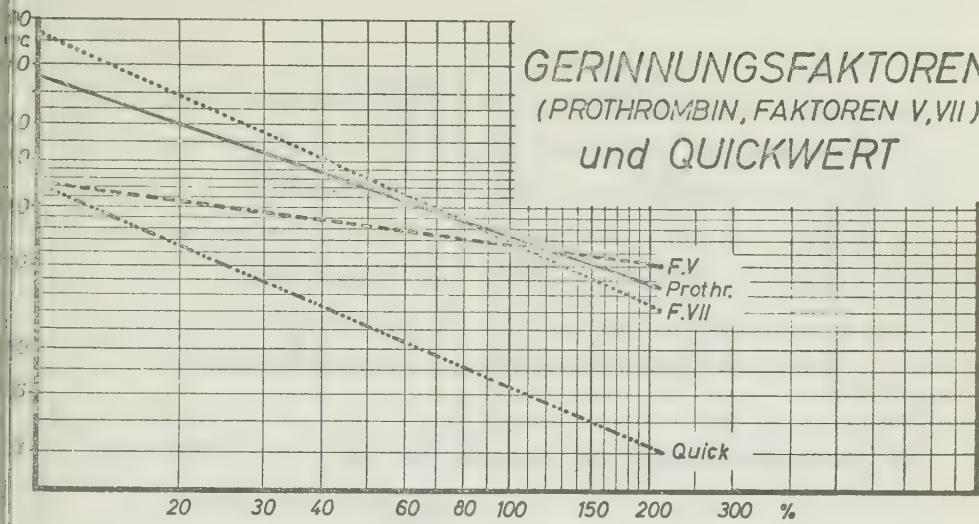
Zeichenerklärungen siehe in Tabelle 1 und Methodik

Bei den Vergleichsuntersuchungen im Plasma- und Nativblut-Thrombelastogramm zeigt sich bei der Mutter sofort nach Lösung der Plazenta (pppl) nur eine geringe Verlängerung der Reaktionszeit im Nativblut-Thrombelastogramm.

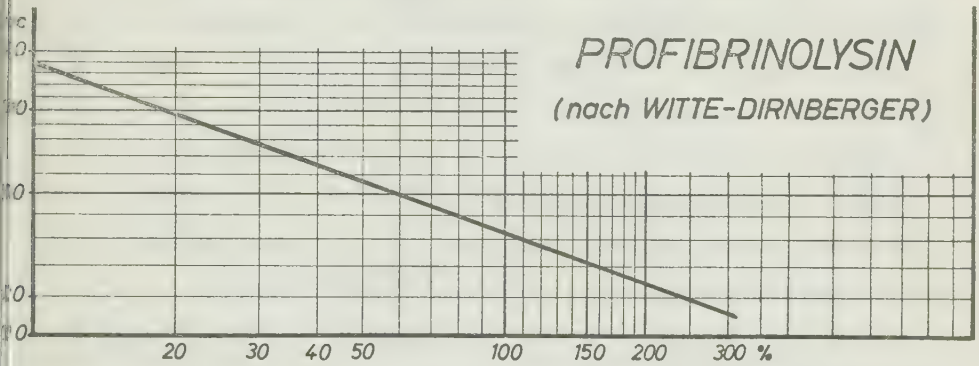
In der Nabelschnurvene zeigt das Nativblut-Thrombelastogramm jedoch in der Reaktionszeit (r) und in der Gerinnungselbildungszeit (K<sub>20mm</sub>) eine starke Verlängerung. Auch die maximale Thrombuselastizität (m<sub>g</sub>) ist erst später erreicht.

Abbildung 1 zeigt die Eichkurven für die isolierte Einphasenbestimmung der Faktoren II (=Prothrombin), V und VII der Blutgerinnung sowie für den Quickwert (= Thromboplastinzeit nach QUICK) und das Profibrinolysin (nach WITTE-DIRNBERGER). Es ist auch eine Standardkurve zum Ablesen der Restaktivität in Prozent bei der Antifibrinolysinbestimmung (nach MARBET) abgebildet.

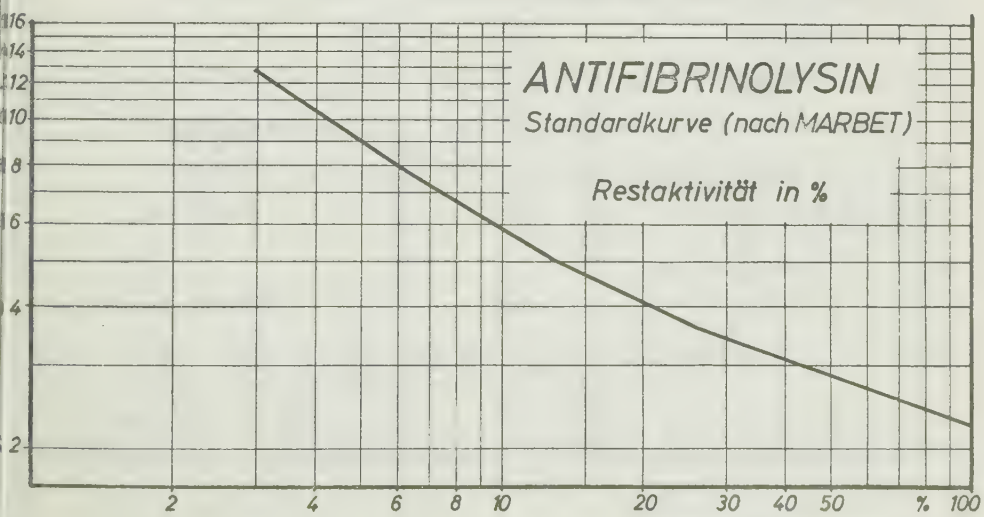
# GERINNUNGSFAKTOREN (PROTHROMBIN, FAKTOREN V, VII) und QUICKWERT



## PROFIBRINOLYSIN (nach WITTE-DIRNBERGER)



## ANTIFIBRINOLYSIN Standardkurve (nach MARBET)



## EICHKURVEN

Abbildung 2 zeigt Ergebnisse der Untersuchungen zur Blutgerinnung und Fibrinolyse sub partu. In der Abszisse sind jeweils die Untersuchungszeitpunkte aufgetragen: ap = Ende der Eröffnungsperiode, pp = sofort nach der Geburt des Kindes, pppl = sofort nach Lösung der Plazenta und N = aus Nabelschnurvenenblut. Es sind die Einzelergebnisse als Punkt und der Verlauf des Mittelwertsergebnisses angegeben.

Für die Untersuchungen zum Prothrombin, Faktor V und VII sind in der Ordinate neben der Prozentangabe für jeden Faktor getrennt die Gerinnungszeiten (in sec) angegeben, die den Ergebnissen zu Grunde liegen. Im mütterlichen Plasma (MP) ist Prothrombin erhöht, Faktor V erniedrigt, Faktor VII liegt im Normalbereich. Im Nabelvenenplasma (N) sind alle drei Faktoren stark erniedrigt. Der Quickwert befindet sich im MP sowohl als auch im N im Normalbereich. Die Thrombinzeit ist, auch mit allen Einzelergebnissen, erhöht. Auch die Reaktionszeit im Thrombelastogramm (TEG) ist mit fast allen Einzelwerten verkürzt, im N noch stärker als im MP.

Die Mittelwerte schwanken nur gering, außer bei der Thrombinzeit und im TEG, wo sich eine weitere Verkürzung bemerkbar macht. Die Einzelergebnisse zeigen eine große Schwankungsbreite.

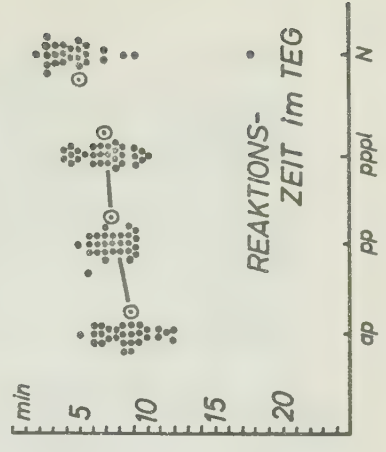
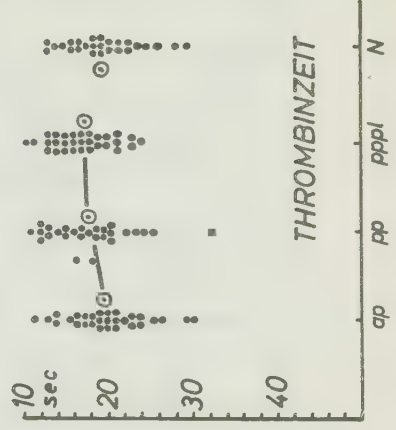
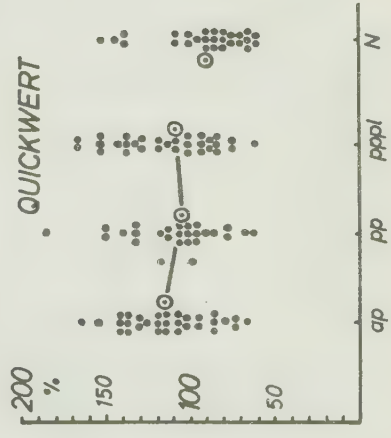
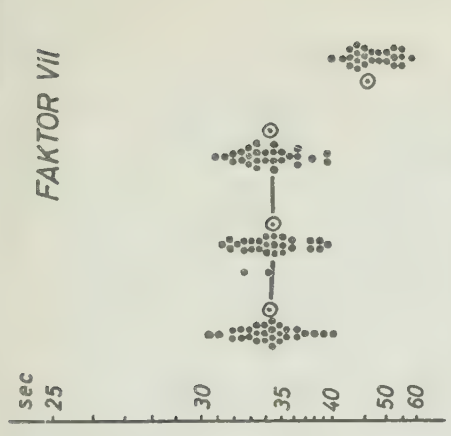
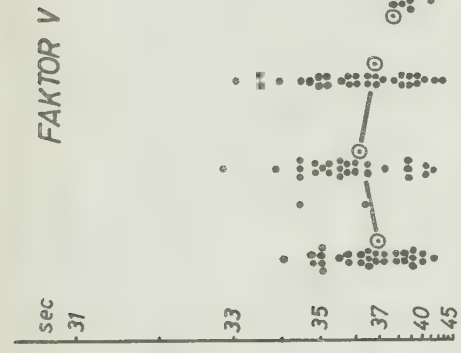
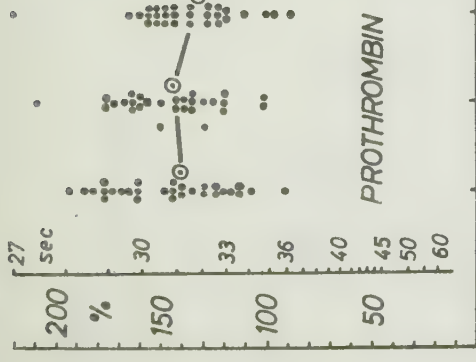


Abbildung 3 zeigt die Fortsetzung der Ergebnisse zur Blutgerinnung und Fibrinolyse während der Geburt.

Im Thrombelastogramm (TEG) verkürzt sich die Gerinnselbildungszeit ( $K_{20mm}$ ) während der Geburt im mütterlichen Plasma (MP), bei allen Fällen von einem verkürzten Ausgangswert am Ende Eröffnungsperiode (ap) ausgehend. Im Nabelvenenplasma (N) ist sie noch etwas stärker verkürzt. Die maximale Thrombuselastizität ( $m_g$ ) im TEG (berechnet aus den Thrombelastogrammausschlag) ist im Mittel fast auf das Doppelte erhöht im MP und im N, sofort nach Geburt des Kindes (pp) ist sie deutlich überhöht. Die streptokinase-aktivierte Plasmafibrinolyse ist, bei gleicher Schwankungsbreite, im MP erhöht, im N im Normalbereich. Für das Profibrinolysin finden sich erhöhte bis stark erniedrigte Einzelwerte, im Mittel ist es erniedrigt, steigt während der Geburt leicht an, was sich in der Verkürzung der Lysezeit (in sec) ausdrückt. Im N sind alle Werte erniedrigt. Die Antifibrinolyse-Lysezeit ist bei der Mutter und im N im Mittel stärker verlängert: die Restaktivität einer Standardfibrinolyseinlösung wird durch ein erhöhtes Antifibrinolysinpotential erniedrigt.

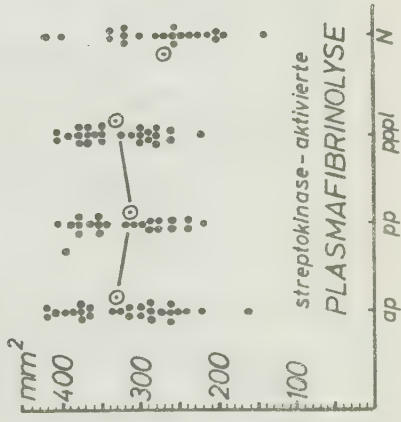
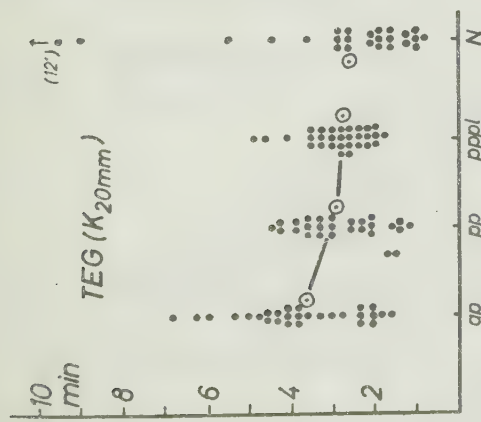
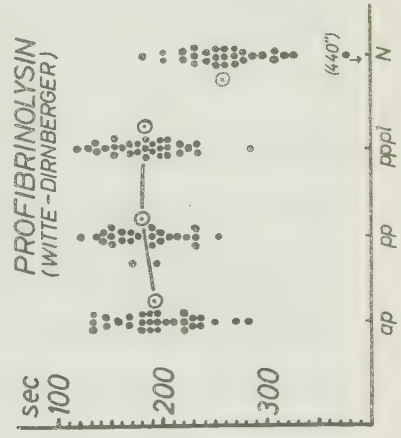
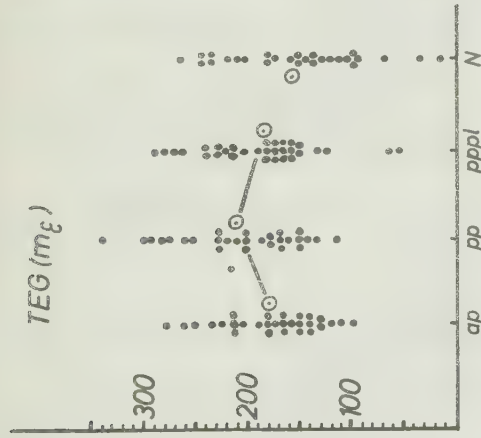
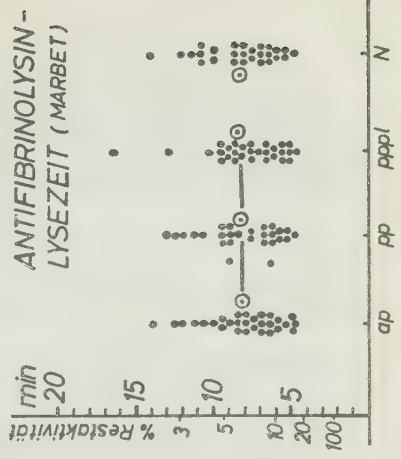
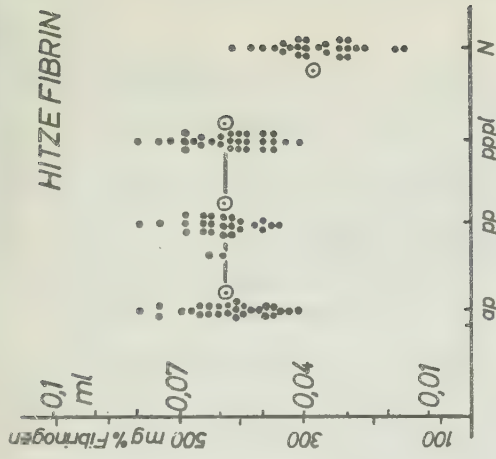


Abbildung 4 zeigt schematisch die geschriebenen Thrombelastogramme (TEG) aus Plasma. Sie sind im zeitlichen Verlauf von links nach rechts, entsprechend der Zeitangabe in der Abszisse gezeichnet. Die Ordinate gibt die Thrombuselastizität für jeden Ablesepunkt an (sie wurde aus dem Thrombelastogrammausschlag berechnet). Der Fußpunkt jeder Einzelkurve gibt die Reaktionszeit des TEG an (in min.). Der erste Knick der Kurve bezeichnet die Ablesemarke  $K_{20\text{mm}}$  (= Gerinnselbildungszeit), einen TEG-Ausschlag von 20mm bzw. eine Elastizität von 25. Nach 30', 60' und 90' bzw. 120' Laufzeit des TEG sind die entsprechenden Elastizitäten eingetragen, die Verbindungslinie aller Meßpunkte ergibt die schematische Einzelkurve. Der Gipfel der Kurven gibt die maximale Thrombuselastizität ( $m_g$ ) an, die Zeit, nach der sie erreicht ist, kann in der Abszisse in min. abgelesen werden.

Die TEG-Kurven zeigen für das Ende der Eröffnungsperiode (ap), nach Geburt des Kindes (pp) und nach der Lösung der Plazenta (pppl) etwa die gleiche Streubreite. Im Nabelvenenplasma (N) sind die Reaktionszeiten noch stärker verkürzt als bei der Mutter. Bei Normalpersonen verlaufen die Kurven wesentlich flacher, die Reaktionszeiten und die Gerinnselbildungszeiten sind länger.

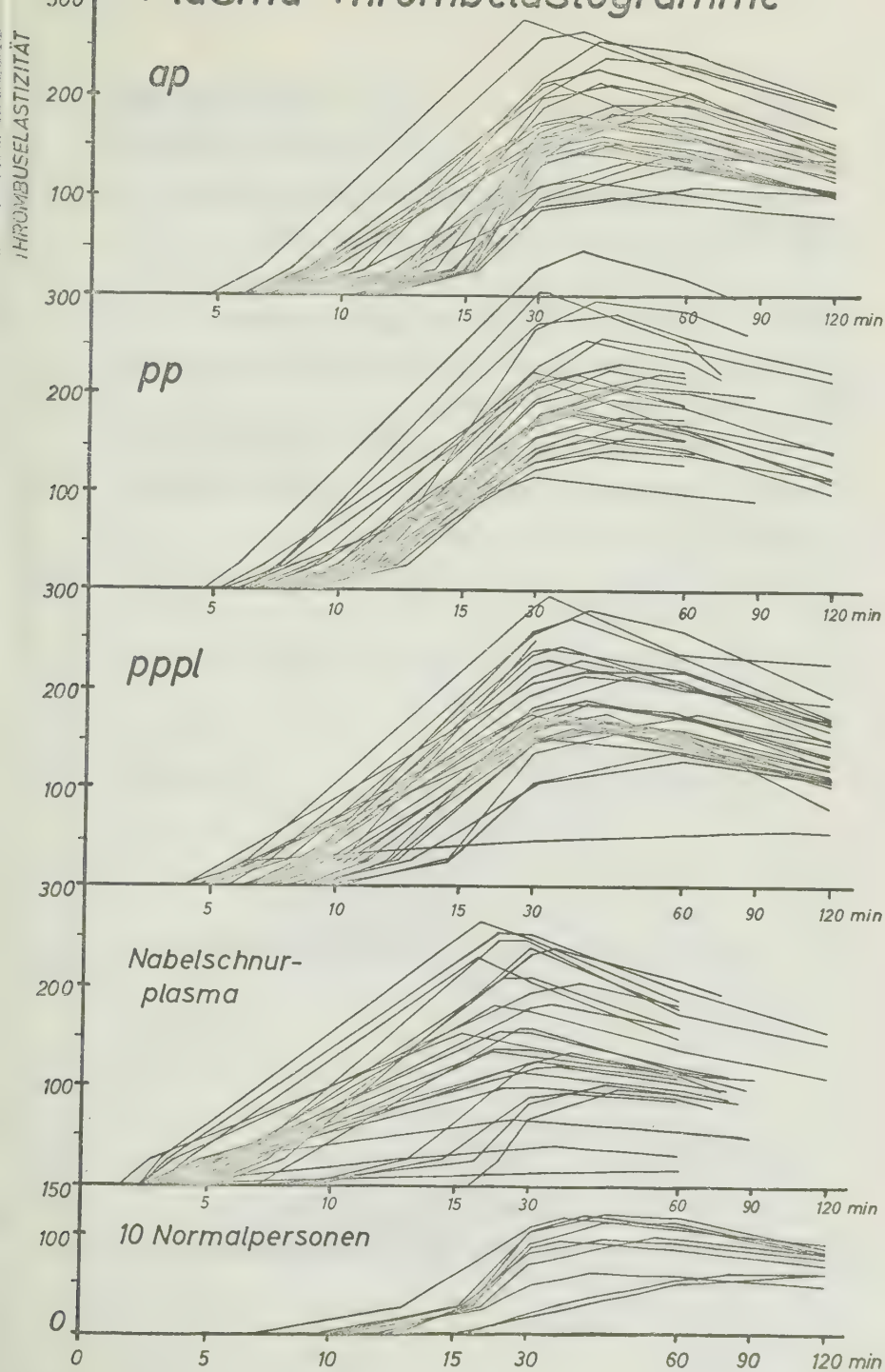
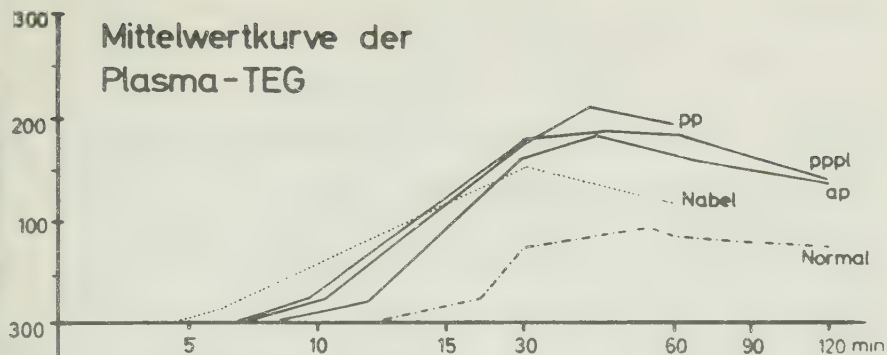


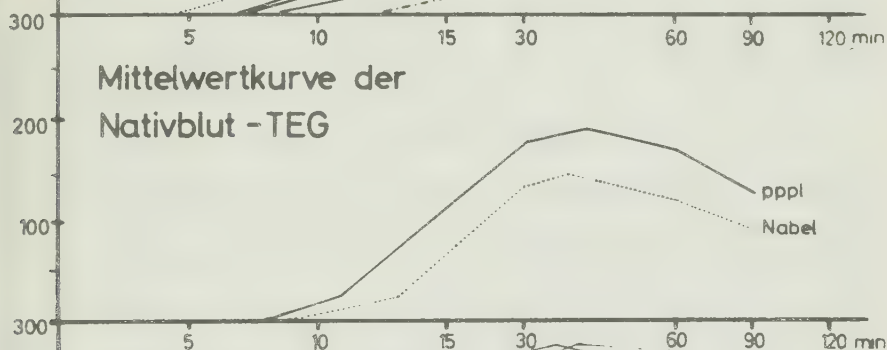
Abbildung 5 vergleicht Plasma- mit Nativblut-Thrombelastogrammen. Es werden alle Mittelwertskurven der Plasma-Thrombelastogramme (TEG) der Vergleichsuntersuchung mit Nativblut-TEG (65b,c) gegenübergestellt. Die pppl-(nach Lösung der Plazenta)-Kurven aus Plasma und im Nativblut lassen sich fast zur Deckung bringen, im Einzel- wie im Mittelwertsverlauf. Die Kurven im Nabelschnurvenenblut sind stärker zur Seite der Normalkurven verschoben, sie sind in der Reaktionszeit und Gerinnselbildungszeit gegenüber den Plasma-TEG verlängert, die Thrombuselastizitäten sind nicht so stark erhöht.

Für die Erklärung des Kurvenverlaufes siehe die Erläuterungen zu Abbildung 4.

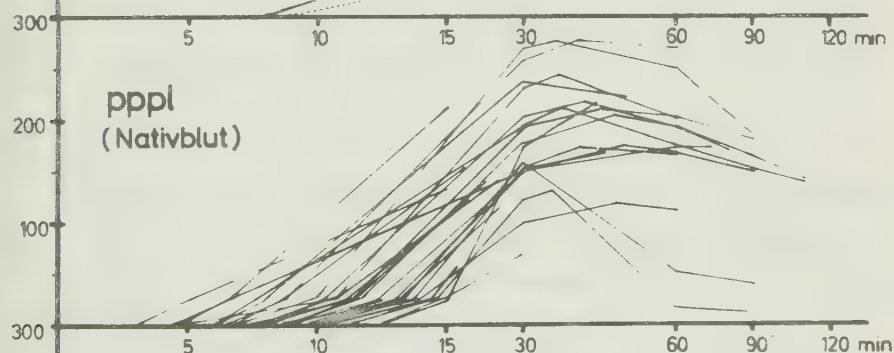
# Mittelwertkurve der Plasma-TEG



# Mittelwertkurve der Nativblut - TEG



# pppl (Nativblut)



# Nabelschnur - blut (Nativ)

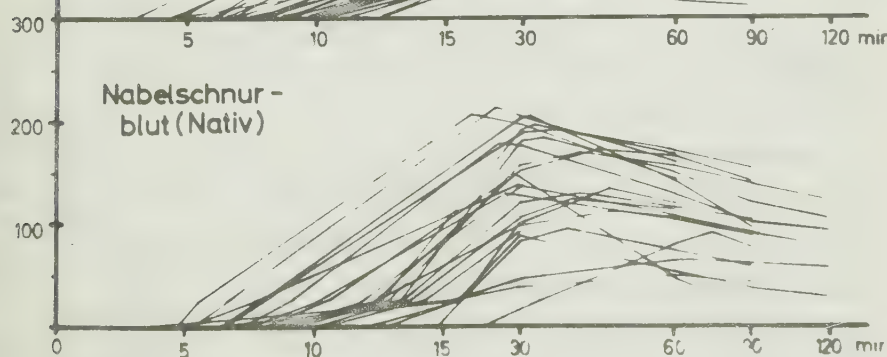


Abbildung 6. In dieser Abbildung werden die Ergebnisse der Untersuchungen zur Blutgerinnung und Fibrinolyse während der Geburt bei der Mutter und im Nabelschnurvenenblut (N) den bei Untersuchungen in Plasma von 10 männlichen Personen erhaltenen Normalwerten gegenübergestellt.

Im Mittelwert zeigen sich bei der Mutter nur geringe Schwankungen bei den einzelnen Untersuchungen.

Prothrombin ist erhöht, Faktor V erniedrigt, Faktor VII liegt im Normalbereich. Im N sind alle drei Faktoren erniedrigt. Bei den Normalpersonen schwanken sie etwas um den 100%-Wert. Der Quickwert liegt bei der Mutter und im N im Normalbereich. Die Thrombinzeit (TZ) und die Reaktionszeit (r) im Thrombelastogramm (TEG) sind bei der Mutter und im N verkürzt, verkürzen sich bei der Mutter während der Geburt noch weiter. r im TEG ist im N noch stärker beschleunigt als bei der Mutter. Das Hitzefibrin (F) ist bei der Mutter gleichbleibend erhöht, im N liegt es im Normalbereich. Die Umrechnungsskala in mg% ist zur Orientierung eingezeichnet. Die eingezeichneten Thrombelastogramm-Verläufe zeigen mit ihren Zeiten r (=Fußpunkt der Kurve) und  $K_{20mm}$  = Gerinnselbildungszeit (= erster Knick) bei der Mutter, und noch stärker im N, eine Verkürzung gegenüber normalen Plasma-TEG. Die Thrombuselastizitäten, besonders die maximale ( $m_g$ ), sind stark erhöht. Die streptokinase-aktivierte Plasmafibrinolyse (FL) ist bei der Mutter erhöht, im N normal. Das Profibrinolysin (PFL) ist bei der Mutter schwächer, beim N stark erniedrigt, zeigt längere Lysezeiten. Das Antifibrinolysin ist erhöht bei der Mutter und im N: die Lysezeit ist verlängert, die Restaktivität einer Standardfibrinolysinlösung erniedrigt.

# MITTELWERTE

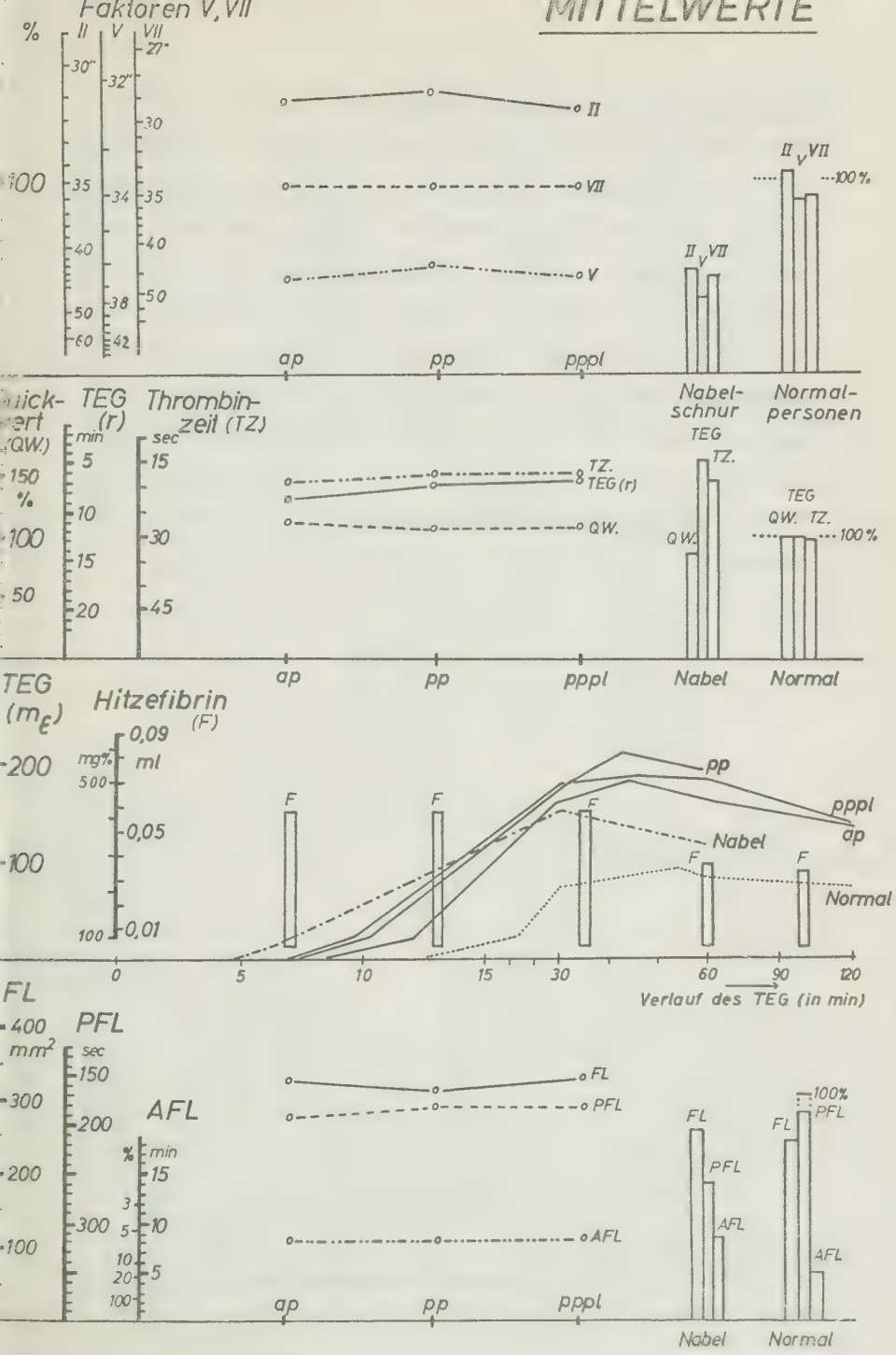
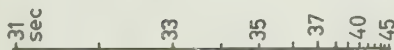
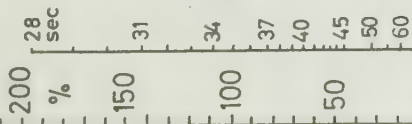


Abbildung 7 zeigt Ergebnisse bei Untersuchungen zur Blutgerinnung und Fibrinolyse bei drei Geburten, die durch eine Vakuum-Extraktion beendet wurden. Als Vergleichsmaßstab wurden der Mittelwertsverlauf und die mittlere Abweichung der Ergebnisse bei normal verlaufenen Geburten eingezeichnet. Fast alle Ergebnisse liegen innerhalb der doppelten mittleren Abweichung (eingezeichnet ist die einfache) bei Normalgeburten. Außer einem Abfall des Prothrombinspiegels und einem Anstieg des Faktor V-Gehalts nach Lösung der Plazenta (pppl) gegenüber der Zeit nach Geburt des Kindes (pp) zeigt sich keine Gemeinsamkeit der Faktorenbewegung.

# VAKUUM-EXTRAKTIONEN

eingetragen: Mittelwerte und mittlere Abweichungen bei den Normalgeburten



FAKTOR V



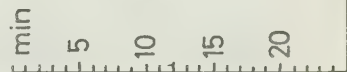
FAKTOR VII



QUICKWERT



THROMBINZEIT



REAKTIONSZEIT  
im TEG

Abbildung 8 zeigt in Fortsetzung von Abbildung 7 weitere Ergebnisse bei Untersuchungen zur Blutgerinnung und Fibrinolyse bei drei durch Vakuum-Extraktion beendeten Geburten. Auch diese Ergebnisse liegen fast alle innerhalb der doppelten mittleren Abweichung der Untersuchungsergebnisse bei normal verlaufenen Geburten. Im Thrombelastogramm (TEG) zeigt die maximale Thrombuselastizität ( $m_g$ ) nach Geburt des Kindes (pp) eine deutliche Überhöhung gegenüber den Werten am Ende der Eröffnungsperiode (ap) und nach Lösung der Plazenta (pppl). Die Gerinnselbildungszeit ( $K_{20mm}$ ) zeigt jedoch, wie die anderen auch, keine Gemeinsamkeit der Schwankung der einzelnen Untersuchungsergebnisse. Sie unterscheiden sich nicht von den Faktorenschwankungen bei normalen Geburten.

eingetragen: Mittelwerte und mittlere Abweichungen bei den Normalgeburten

# VAKUUM-EXTRAKTIONEN

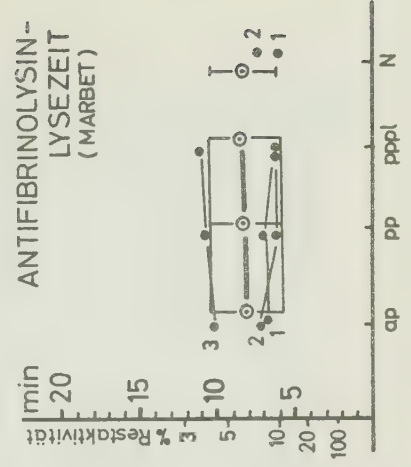
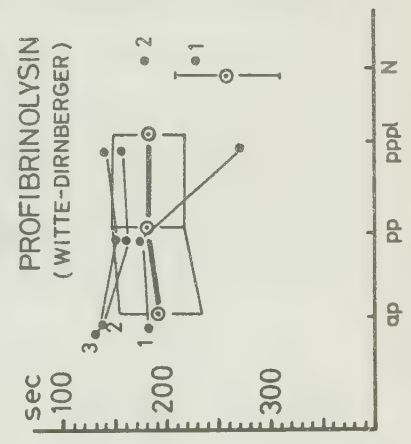
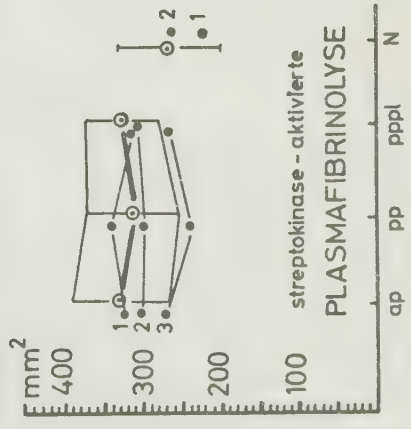
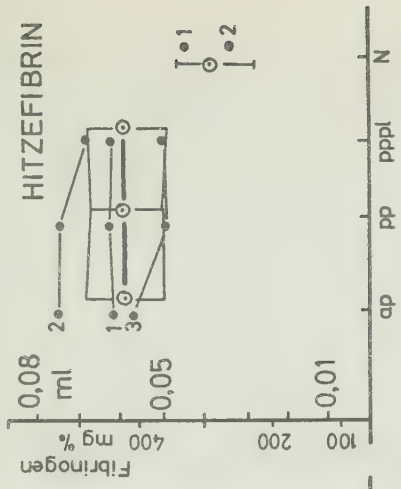
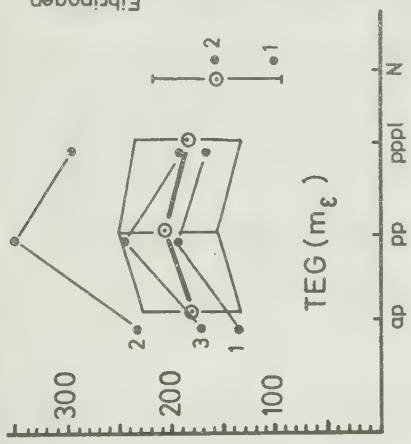
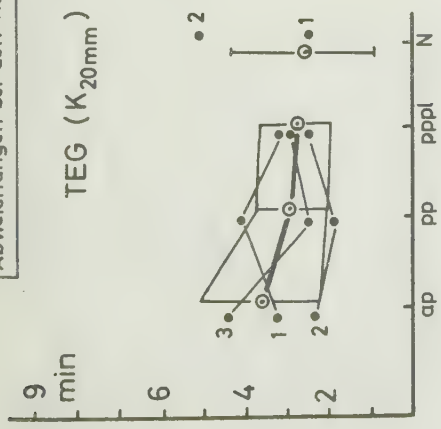


Abbildung 9 zeigt Ergebnisse bei Untersuchungen zur Blutgerinnung und Fibrinolyse bei einer vorzeitigen Lösung der normal sitzenden Plazenta in der 30. Schwangerschaftswoche. Es wurden Werte bestimmt 1 Stunde vor und sofort nach Ausstoßung der abgestorbenen Frucht und der gelösten Plazenta. Als Maßstab wurde die mittlere Abweichung vom Mittelwert der Untersuchungsergebnisse bei normal verlaufenen Geburten benutzt. Fast alle Werte bei der vorzeitigen Lösung liegen innerhalb der doppelten mittleren Abweichung. Während alle Faktoren (V, VII, Prothrombin) der Blutgerinnung abfallen nach der Ausstoßung der Frucht, steigen der Quickwert und die Thrombinzeit an. Die Reaktionszeit im Thrombelastogramm (TEG) verlängert sich jedoch. Auffallend ist der Faktor V erhöht vor der Geburt. Der Wert von 150% wurde bei keiner Untersuchung bei Normalgeburten gefunden.

# VORZEITIGE LÖSUNG DER PLAZENTA

eingetragen: Mittelwerte und mittlere Abweichung bei den Normalgeburten

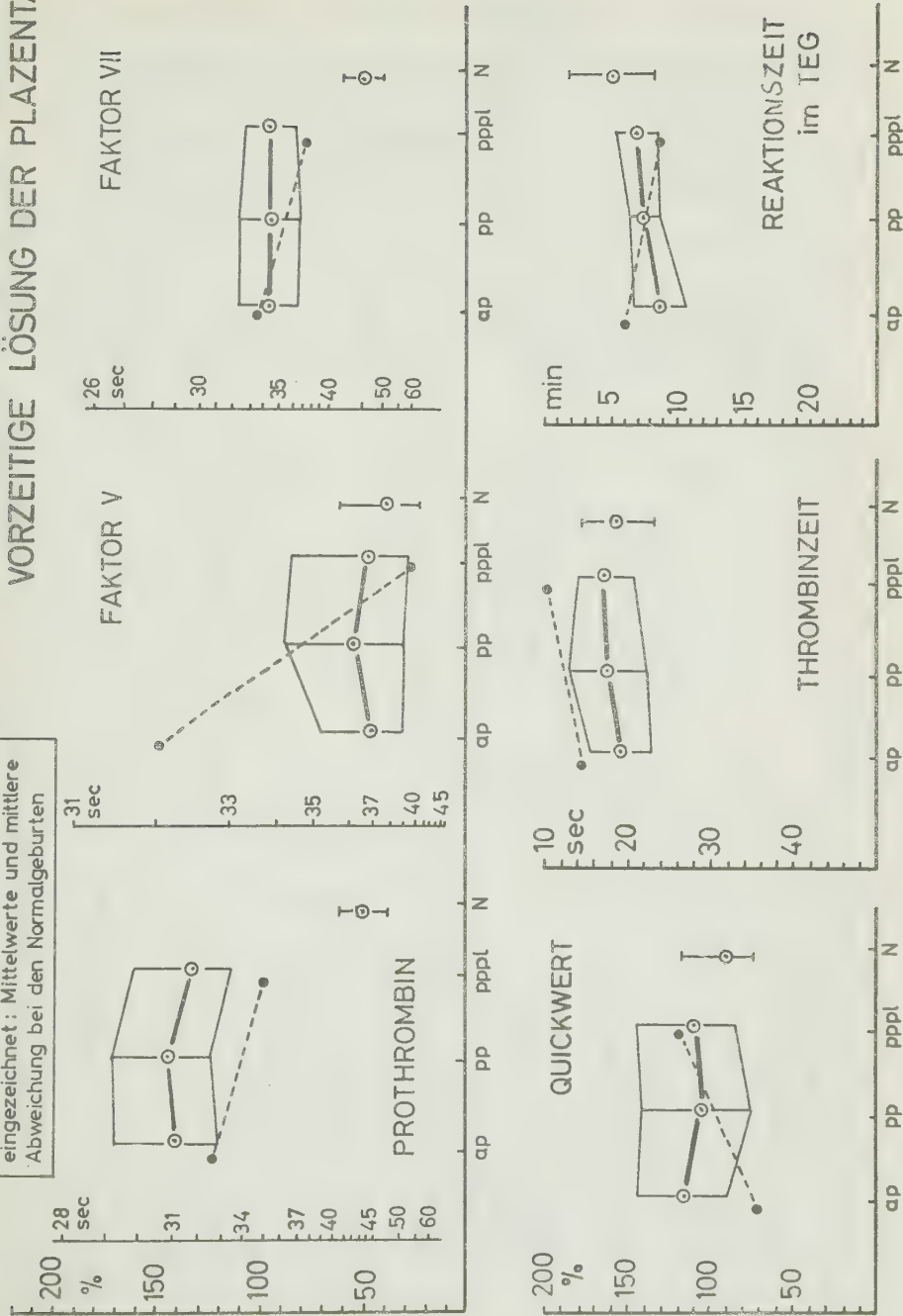
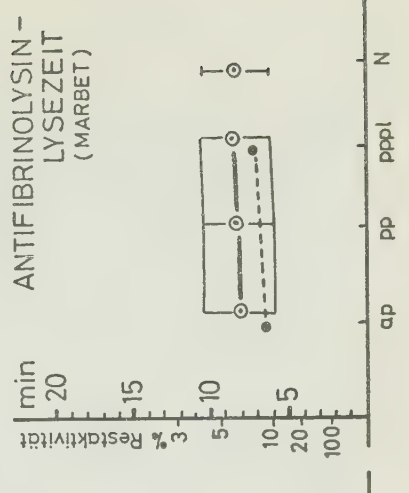
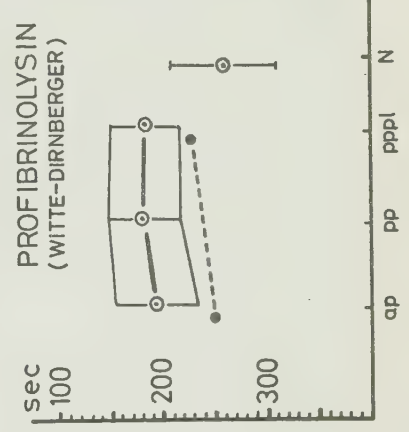
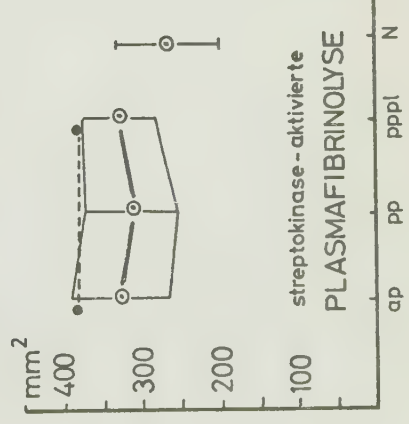
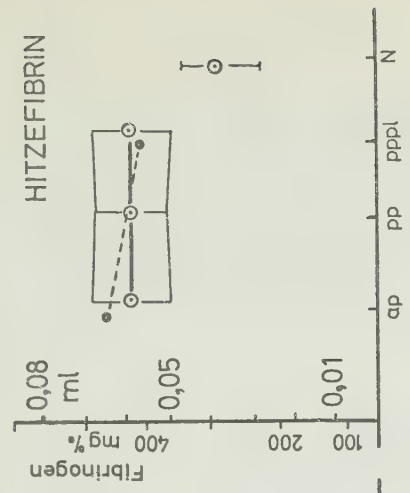
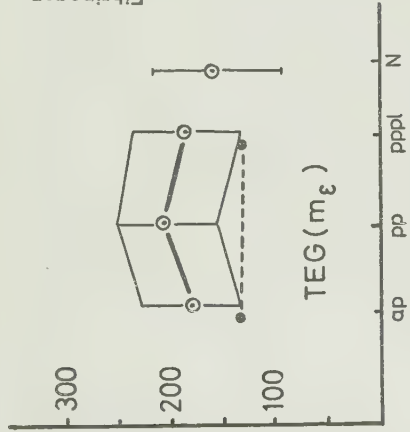
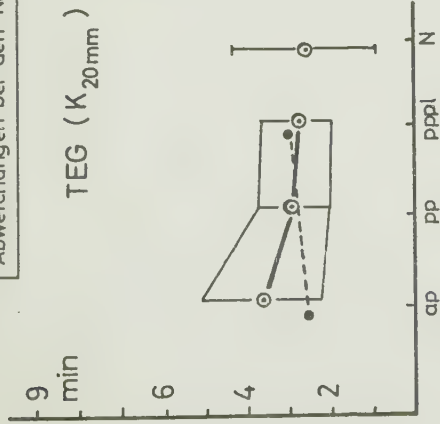


Abbildung 10 setzt die Darstellung der Untersuchungsergebnisse zur Blutgerinnung und Fibrinolyse bei einer vorzeitigen Lösung der Plazenta fort. Diese Werte liegen fast alle innerhalb der eingezeichneten einfachen mittleren Abweichung der Ergebnisse bei Normalgeburten. Es zeigen sich kaum Veränderungen. Im Thrombelastogramm (TEG) bleibt die Gerinnselbildungszeit ( $K_{20mm}$ ) und die maximale Thrombuselastizität ( $m_e$ ) fast gleich. Nur das Kitzefibrin fällt etwas ab.

eingetragen: Mittelwerte und mittlere Abweichungen bei den Normalgeburten

# VORZEITIGE LÖSUNG DER PLAZENTA



Tabellen 5a - 5d geben als Laborprotokoll für alle 30 untersuchten Gebärenden die Einzelergebnisse an. Die verwendeten Abkürzungen sind in Tabelle 1 erklärt. Außer für den Quickwert sind alle Ergebnisse als Zeitangabe, nicht als Prozentangabe notiert.

Tabelle 2a

|       | F.II | F.V  | F.VII | TZ   |      | Quickwert |             | Hitze-<br>fibrin<br>ml | Thrombelastogramm   |                   |          |          |          |           |   |     |     |       | PFL<br>sec | AFL<br>minsec | FL <sup>1)</sup><br>mm <sup>2</sup> | FL <sup>1)</sup> |
|-------|------|------|-------|------|------|-----------|-------------|------------------------|---------------------|-------------------|----------|----------|----------|-----------|---|-----|-----|-------|------------|---------------|-------------------------------------|------------------|
|       |      |      |       | sec  | sec  | %         | r<br>minsec |                        | K<br>20mm<br>minsec | mg<br>nach<br>min | K<br>30' | K<br>60' | K<br>90' | K<br>120' |   |     |     |       |            |               |                                     |                  |
|       |      |      |       |      |      |           |             |                        |                     |                   |          |          |          |           |   |     |     |       |            |               |                                     |                  |
| 1. ap | 28,5 | 34,7 | 34,0  | 19,0 | 15,7 | 114       | 0,08        | 8 15                   | 4 15                | 153               | 45       | 133      | 138      | -         | - | -   | 205 | 7 15  | 269        | -             |                                     |                  |
| pp    | 29,2 | 34,5 | 33,7  | 16,0 | 19,5 | 67        | 0,08        | 8 15                   | 3 45                | 156               | 38       | 144      | 144      | -         | - | 100 | 200 | 6 35  | 260        | -             |                                     |                  |
| pppl  | 30,5 | 35,0 | 35,0  | 16,0 | 16,5 | 100       | 0,08        | 10 00                  | 4 30                | 160               | 43       | 135      | 156      | -         | - | 122 | 165 | 6 22  | 278        | -             |                                     |                  |
| N     | 40,7 | 40,0 | 46,7  | 19,5 | 16,5 | 100       | 0,03        | 4 50                   | 1 15                | 207               | 24       | 207      | 160      | -         | - | -   | 235 | 6 22  | 233        | -             |                                     |                  |
| 2. ap | 32,5 | 35,7 | 34,2  | 17,5 | 14,5 | 140       | 0,07        | 6 21                   | 1 30                | 264               | 39       | 257      | 228      | -         | - | 186 | 185 | 7 03  | 409        | -             |                                     |                  |
| pp    | 34,5 | 35,7 | 33,5  | 21,5 | 14,2 | 146       | 0,07        | 4 45                   | 1 15                | 344               | 38       | 326      | 317      | -         | - | 270 | 195 | 6 23  | 409        | -             |                                     |                  |
| pppl  | 33,2 | 35,0 | 31,2  | 15,5 | 15,0 | 130       | 0,065       | 4 00                   | 2 00                | 217               | 42       | 203      | 217      | -         | - | 163 | 185 | 5 59  | 409        | -             |                                     |                  |
| N     | 45,5 | 36,5 | 45,5  | 17,5 | 17,2 | 93        | 0,015       | 5 46                   | 3 30                | 182               | 60       | 125      | 14       | -         | - | -   | 225 | 5 53  | 316        | -             |                                     |                  |
| 3. ap | 29,0 | 35,0 | 33,7  | 19,5 | 17,0 | 95        | -           | 9 55                   | 4 30                | 203               | 60       | 156      | 203      | -         | - | -   | 220 | 5 03  | 287        | -             |                                     |                  |
| pp    | 31,0 | 35,0 | 32,5  | 24,5 | 16,7 | 98        | -           | 8 00                   | 3 30                | 257               | 65       | 212      | 245      | -         | - | 212 | 230 | 4 58  | 278        | -             |                                     |                  |
| pppl  | 30,5 | 34,0 | 33,7  | 15,5 | 17,0 | 95        | -           | 9 10                   | 3 00                | 212               | 50       | 178      | 203      | -         | - | 167 | 280 | 5 05  | 287        | -             |                                     |                  |
| N     | 39,0 | 30,5 | 42,0  | 27,5 | 14,5 | 140       | 0,045       | 2 30                   | 3 30                | 182               | 35       | 178      | 156      | -         | - | -   | 275 | 5 05  | 200        | -             |                                     |                  |
| 4. ap | 31,2 | 36,5 | 34,7  | 23,0 | 15,2 | 125       | 0,05        | 8 35                   | 3 45                | 141               | 38       | 133      | 130      | -         | - | -   | 270 | 12 38 | 269        | +             |                                     |                  |
| pp    | 31,5 | 36,0 | 36,0  | 19,5 | 14,2 | 146       | 0,05        | 7 35                   | 2 30                | 182               | 37       | 174      | 160      | -         | - | 115 | 235 | 11 03 | 260        | +             |                                     |                  |
| pppl  | 32,2 | 38,0 | 36,2  | 15,5 | 16,0 | 108       | 0,045       | 8 05                   | 3 00                | 156               | 38       | 147      | 144      | -         | - | 102 | 230 | 10 20 | 278        | +             |                                     |                  |
| N     | 52,7 | 38,0 | 57,0  | 22,5 | 20,0 | 65        | 0,03        | 17 35                  | 6 15                | 96                | 48       | 69       | 92       | -         | - | -   | 440 | 13 40 | 200        | +             |                                     |                  |
| 5. ap | 29,7 | 36,5 | 32,0  | 14,0 | 16,0 | 108       | 0,075       | 8 50                   | 3 45                | 239               | 44       | 199      | 233      | -         | - | 194 | 184 | 6 38  | 377        | -             |                                     |                  |
| pp    | 30,2 | 34,5 | 33,7  | 12,5 | 16,5 | 100       | 0,075       | 8 15                   | 3 15                | 292               | 43       | 264      | 284      | -         | - | 257 | 170 | 6 09  | 377        | -             |                                     |                  |
| pppl  | 32,0 | 35,2 | 33,5  | 12,0 | 17,0 | 95        | 0,076       | 4 35                   | 1 45                | 292               | 33       | 284      | 233      | -         | - | 228 | 190 | 6 00  | 377        | -             |                                     |                  |
| N     | -    | -    | -     | -    | -    | -         | 0,045       | 2 30                   | 1 00                | 203               | 40       | 194      | 156      | -         | - | -   | 218 | 7 03  | 356        | -             |                                     |                  |
| 6. ap | 29,0 | 36,7 | 36,7  | 15,5 | 16,5 | 100       | 0,057       | 11 50                  | 4 15                | 182               | 52       | 144      | 174      | -         | - | 130 | 183 | 8 19  | 387        | -             |                                     |                  |
| pp    | 29,0 | 35,5 | 34,1  | 12,0 | 14,5 | 140       | 0,062       | 8 15                   | 3 00                | 222               | 45       | 194      | 212      | -         | - | -   | 175 | 9 03  | 387        | -             |                                     |                  |
| pppl  | 30,5 | 33,5 | 36,2  | 13,5 | 13,5 | 168       | 0,05        | 4 00                   | 3 15                | 55                | 105      | 49       | 54       | -         | - | 57  | 190 | 8 20  | 306        | -             |                                     |                  |
| N     | 42,0 | 38,0 | 43,5  | 18,0 | 16,0 | 108       | 0,028       | 4 45                   | 2 00                | 133               | 23       | 130      | 113      | -         | - | -   | 250 | 8 32  | 260        | -             |                                     |                  |
| 7. ap | 34,2 | 37,5 | 34,5  | 11,0 | 17,5 | 90        | 0,057       | 8 15                   | 2 45                | 228               | 41       | 213      | 203      | -         | - | 144 | 215 | 7 04  | 336        | -             |                                     |                  |
| pp    | 31,2 | 35,5 | 33,5  | 12,5 | 16,5 | 100       | 0,06        | 6 10                   | 1 30                | 300               | 32       | 296      | 251      | -         | - | 222 | 214 | 7 20  | 356        | -             |                                     |                  |
| pppl  | 32,0 | 36,7 | 33,5  | 13,5 | 18,5 | 78        | 0,058       | 6 40                   | 2 15                | 270               | 37       | 257      | 233      | -         | - | 170 | 217 | 7 32  | 356        | -             |                                     |                  |
| N     | 40,0 | 36,5 | 41,5  | 18,0 | 18,5 | 78        | 0,043       | 2 30                   | 2 00                | 115               | 26       | 113      | 96       | -         | - | -   | 252 | 8 12  | 269        | -             |                                     |                  |

1) sureptokinaseaktivierte Plasmafibrinolyse, " ) spontane Lyse

|                           | F. II | P. V | F. VII | TZ   | Quickwert |     | Hitze-<br>fibrin | Thrombelastogramm |                   |                |                   |     |     |     | iFL  | AFL   | FL' | FL" |
|---------------------------|-------|------|--------|------|-----------|-----|------------------|-------------------|-------------------|----------------|-------------------|-----|-----|-----|------|-------|-----|-----|
|                           | sec   | sec  | sec    | sec  | sec       | %   | ml               | r                 | K <sub>20mm</sub> | m <sub>g</sub> | mg<br>nach<br>min | K   | K   | K   |      |       |     |     |
|                           |       |      |        |      |           |     |                  | min               | min               | sec            |                   | 30' | 60' | 90' | 120' | min   | sec |     |
| 8. ap<br>pp<br>pppl<br>N  | 32,7  | 37,5 | 32,5   | 19,5 | 15,7      | 114 | 0,047            | 11 05             | 4 50              | 150            | 43                | 130 | 135 | -   | 98   | 7 20  | 366 | -   |
|                           | 31,2  | 36,2 | 31,7   | 18,0 | 15,5      | 118 | 0,05             | 8 05              | 2 30              | 178            | 35                | 167 | 153 | -   | -    | 8 45  | 366 | -   |
|                           | 32,5  | 36,5 | 32,7   | 19,5 | 14,0      | 152 | 0,05             | 9 20              | 3 00              | 163            | 43                | 147 | 153 | -   | 119  | 7 45  | 377 | -   |
|                           | 42,2  | 39,0 | 44,7   | 12,5 | 17,0      | 95  | 0,037            | 8 35              | 4 30              | 133            | 38                | 122 | 108 | 98  | -    | 7 50  | 316 | -   |
| 9. ap<br>pp<br>pppl<br>N  | 29,0  | 36,5 | 33,7   | 20,5 | 15,7      | 114 | 0,06             | 7 06              | 2 00              | 178            | 34                | 174 | 156 | -   | 130  | 4 59  | 287 | +   |
|                           | 30,0  | 34,0 | 38,5   | 11,0 | 15,7      | 114 | 0,07             | 7 51              | 2 15              | 217            | 38                | 212 | 190 | -   | -    | 5 23  | 287 | +   |
|                           | 29,7  | 33,5 | 32,0   | 19,5 | 15,7      | 114 | 0,055            | 4 50              | 2 00              | 150            | 30                | 150 | 135 | -   | 110  | 5 40  | 287 | +   |
|                           | 39,5  | 34,0 | 43,2   | 16,2 | 18,2      | 80  | 0,058            | 4 50              | 2 45              | 239            | 35                | 233 | 207 | 194 | -    | 7 19  | 146 | -   |
| 10. ap<br>pp<br>pppl<br>N | 32,2  | 35,0 | 34,0   | 15,0 | 18,5      | 78  | 0,067            | 8 50              | 3 45              | 212            | 42                | 190 | 190 | -   | 135  | 5 29  | -   | +   |
|                           | 32,2  | 35,0 | 33,5   | 14,0 | 18,5      | 78  | 0,063            | 6 55              | 2 15              | 222            | 30                | 217 | 186 | -   | -    | 5 23  | -   | +   |
|                           | 31,5  | 33,2 | 33,5   | 17,0 | 16,5      | 100 | 0,06             | 6 31              | 2 15              | 228            | 34                | 222 | 199 | -   | 133  | 5 56  | -   | +   |
|                           | 40,0  | 38,0 | 43,0   | 15,5 | 18,0      | 83  | 0,043            | 3 05              | 1 00              | 228            | 19                | 203 | 147 | -   | 320  | 6 17  | -   | -   |
| 11. ap<br>pp<br>pppl<br>N | 31,7  | 40,2 | 33,5   | 20,0 | 15,0      | 130 | 0,062            | 6 30              | 2 00              | 212            | 32                | 207 | 163 | -   | 125  | 8 28  | 297 | -   |
|                           | 31,2  | 40,5 | 38,0   | 17,5 | 16,0      | 108 | 0,06             | 8 47              | 3 45              | 170            | 40                | 156 | 153 | -   | -    | 9 38  | 316 | -   |
|                           | 31,0  | 42,5 | 36,2   | 14,0 | 14,7      | 135 | 0,058            | 5 01              | 2 00              | 239            | 35                | 237 | 203 | -   | 156  | 8 50  | 356 | -   |
|                           | 48,0  | 37,7 | 51,0   | 26,5 | 17,2      | 93  | 0,018            | 3 00              | 9 00              | 36             | 35                | 35  | 33  | -   | -    | 9 43  | 269 | -   |
| 12. ap<br>pp<br>pppl<br>N | 36,0  | 41,5 | 40,2   | 15,7 | 15,5      | 118 | 0,046            | 9 15              | 6 45              | 130            | 60                | 94  | 130 | -   | 104  | 6 45  | 297 | -   |
|                           | 33,0  | 41,2 | 38,2   | 19,0 | 17,5      | 78  | 0,048            | 5 45              | 2 15              | 228            | 47                | 203 | 222 | -   | -    | 6 49  | 306 | -   |
|                           | 35,2  | 40,0 | 38,7   | 18,0 | 17,5      | 86  | 0,048            | 5 00              | 1 45              | 174            | 41                | 174 | 141 | -   | 113  | 8 10  | 297 | -   |
|                           | 43,5  | 42,0 | 47,5   | 24,0 | 17,0      | 95  | 0,035            | 5 30              | 2 45              | 239            | 30                | 239 | 178 | -   | -    | 8 53  | 260 | -   |
| 13. ap<br>pp<br>pppl<br>N | 28,2  | 35,7 | 32,2   | 18,5 | 14,7      | 135 | 0,05             | 7 25              | 5 15              | 98             | 44                | 89  | 92  | -   | 77   | 12 03 | 377 | -   |
|                           | 27,5  | 35,5 | 33,5   | 12,0 | 13,0      | 185 | 0,055            | 6 55              | 4 30              | 135            | 42                | 122 | 133 | -   | -    | 12 14 | 356 | -   |
|                           | 27,0  | 36,2 | 32,7   | 15,5 | 14,7      | 135 | 0,047            | 6 55              | 3 00              | 160            | 41                | 147 | 153 | -   | 115  | 12 47 | 366 | -   |
|                           | 43,5  | 41,0 | 44,0   | 25,5 | 19,5      | 67  | 0,03             | 3 55              | 1 30              | 147            | 23                | 147 | 117 | 110 | -    | 12 15 | 297 | -   |
| 14. ap<br>pp<br>pppl<br>N | 32,5  | 36,5 | 34,0   | 22,5 | 16,0      | 108 | 0,055            | 6 19              | 2 15              | 212            | 44                | 199 | 199 | -   | 150  | 8 20  | -   | -   |
|                           | 33,0  | 37,5 | 35,0   | 16,5 | 17,2      | 93  | 0,06             | 8 00              | 3 00              | 217            | 55                | 190 | 217 | -   | -    | 8 30  | -   | -   |
|                           | 31,0  | 38,7 | 35,2   | 14,5 | 16,0      | 108 | 0,055            | 6 55              | 2 15              | 212            | 41                | 194 | 203 | -   | 163  | 6 05  | -   | -   |
|                           | 43,0  | 38,5 | 48,5   | 22,5 | 17,0      | 95  | -                | 2 40              | 1 45              | 119            | 36                | 117 | 104 | 96  | -    | 6 35  | -   | -   |
| 15. ap<br>pp<br>pppl<br>N | 30,0  | 36,5 | 32,7   | 30,0 | 17,0      | 95  | 0,055            | 6 30              | 2 15              | 160            | 42                | 147 | 147 | -   | 122  | 6 13  | 316 | -   |
|                           | 29,7  | 36,7 | 31,7   | 23,0 | 16,0      | 108 | 0,06             | 7 15              | 3 00              | 174            | 47                | 153 | 174 | -   | -    | 6 18  | 316 | -   |
|                           | 30,5  | 35,7 | 34,5   | 17,0 | 14,7      | 135 | 0,06             | 6 30              | 2 00              | 182            | 37                | 170 | 174 | -   | 135  | 6 08  | 316 | -   |
|                           | 46,0  | 41,0 | 42,0   | 21,0 | 17,0      | 95  | 0,045            | 7 01              | 1 45              | 156            | 28                | 156 | 115 | -   | 47   | 7 20  | 260 | -   |

|        | F. II |      | F. V |      | F. VII |     | TZ    |       | Quickwert |     | Hitze-<br>fibrin<br>ml | Thrombelastogramm |                   |     |                   |     |     |     |       |      |     | PFL | APL | FL' | FL'' |
|--------|-------|------|------|------|--------|-----|-------|-------|-----------|-----|------------------------|-------------------|-------------------|-----|-------------------|-----|-----|-----|-------|------|-----|-----|-----|-----|------|
|        | sec   |      | sec  |      | sec    |     | sec   |       | %         |     |                        | r                 | K <sub>20mm</sub> |     | mg<br>nach<br>min | K   |     |     |       |      |     |     |     |     |      |
|        | sec   | sec  | sec  | sec  | sec    | sec | sec   | sec   |           |     |                        |                   | min               | min |                   | 30' | 60' | 90' | 120'  |      |     |     |     |     |      |
| 16. ap | 31,2  | 35,0 | 32,5 | 21,5 | 15,2   | 125 | 0,057 | 8 15  | 4 00      | 153 | 42                     | 138               | 144               | -   | 98                | 144 | 150 | 115 | 155   | 6 40 | 287 |     |     |     |      |
| pp     | 31,0  | 34,5 | 32,0 | 18,0 | 16,2   | 105 | 0,062 | 6 16  | 3 00      | 173 | 38                     | 167               | 163               | -   | 110               | 163 | 228 | 135 | 5 58  | 297  |     |     |     |     |      |
| pppl   | 30,7  | 34,7 | 33,7 | 24,0 | 16,5   | 100 | 0,055 | 6 45  | 2 30      | 170 | 34                     | 163               | 156               | -   | 108               | 156 | 217 | 135 | 5 30  | 297  |     |     |     |     |      |
| 17. ap | 31,5  | 39,0 | 35,2 | 23,0 | 19,5   | 67  | 0,062 | 6 40  | 2 00      | 182 | 37                     | 174               | 156               | -   | 125               | 156 | 96  | 180 | 6 03  | 251  |     |     |     |     |      |
| pp     | 34,5  | 39,0 | 35,2 | 13,5 | 19,7   | 66  | 0,065 | 8 22  | 4 15      | 170 | 50                     | 138               | 167               | -   | 141               | 167 | 178 | 198 | 11 53 | 356  |     |     |     |     |      |
| pppl   | 32,5  | 40,0 | 34,2 | 14,5 | 20,0   | 65  | 0,065 | 7 45  | 2 30      | -   | -                      | 345               | -                 | -   | -                 | -   | 138 | 180 | 16 26 | 377  |     |     |     |     |      |
| 18. ap | 33,2  | 40,0 | 39,2 | 17,5 | 14,0   | 152 | 0,055 | 9 47  | 4 00      | 170 | 42                     | 150               | 160               | -   | 115               | 160 | 150 | 155 | 6 40  | 287  |     |     |     |     |      |
| pp     | 33,0  | 40,5 | 37,5 | 14,5 | 16,0   | 108 | 0,058 | 7 00  | 3 30      | 251 | 40                     | 228               | 233               | -   | 115               | 233 | 228 | 135 | 5 58  | 297  |     |     |     |     |      |
| pppl   | 35,0  | 39,7 | 38,7 | 16,0 | 15,0   | 130 | 0,055 | 6 45  | 2 15      | 239 | 35                     | 233               | 217               | -   | 167               | 217 | 199 | 135 | 5 30  | 297  |     |     |     |     |      |
| N      | 44,2  | 37,2 | 48,0 | 18,0 | 16,0   | 108 | 0,03  | 3 05  | 2 30      | 96  | 23                     | 96                | 86                | -   | -                 | 86  | 138 | 180 | 6 03  | 251  |     |     |     |     |      |
| 19. ap | 28,7  | 36,5 | 38,0 | 25,0 | 13,5   | 168 | 0,06  | 10 46 | 6 15      | 138 | 55                     | 96                | 138               | -   | 138               | 138 | 96  | 198 | 10 56 | 316  |     |     |     |     |      |
| pp     | 29,0  | 35,2 | 32,2 | 24,0 | 16,0   | 108 | 0,06  | 8 30  | 3 30      | 207 | 50                     | 178               | 203               | -   | 138               | 203 | 178 | 198 | 11 53 | 356  |     |     |     |     |      |
| pppl   | 31,0  | 35,7 | 34,2 | 23,0 | 13,5   | 168 | 0,055 | 7 00  | 2 00      | 186 | 40                     | 178               | 170               | -   | 144               | 170 | 135 | 183 | 8 54  | 398  |     |     |     |     |      |
| N      | 45,5  | 38,2 | 45,7 | 16,5 | 16,5   | 100 | 0,033 | 3 00  | 2 30      | 135 | 22                     | 135               | 117               | -   | -                 | 117 | 135 | 270 | 10 48 | 278  |     |     |     |     |      |
| 20. ap | 30,0  | 35,0 | 31,0 | 25,5 | 15,0   | 130 | -     | 8 30  | 6 00      | 133 | 47                     | 108               | 130               | -   | 104               | 130 | 108 | 220 | 7 24  | 242  |     |     |     |     |      |
| pp     | 30,5  | 32,7 | 31,5 | 14,5 | 15,7   | 114 | 0,07  | 8 15  | 4 15      | 153 | 41                     | 138               | 138               | -   | 117               | 138 | 138 | 230 | 6 48  | 242  |     |     |     |     |      |
| pppl   | 30,7  | 34,5 | 34,7 | 20,5 | 14,5   | 140 | 0,07  | 7 15  | 3 30      | 174 | 46                     | 163               | 156               | -   | 117               | 156 | 89  | 230 | 7 20  | 260  |     |     |     |     |      |
| Nx)    | 48,5  | 35,2 | 52,5 | 15,0 | 19,0   | 73  | 0,033 | 9 05  | 5 30      | 94  | 39                     | 89                | 87                | -   | -                 | 87  | 79  | 230 | 7 23  | 208  |     |     |     |     |      |
| 21. ap | 31,0  | 37,2 | 36,2 | 29,5 | 16,0   | 83  | 0,05  | 9 02  | 3 45      | 135 | 45                     | 117               | 135               | -   | -                 | 117 | 135 | 225 | 9 28  | 161  |     |     |     |     |      |
| xx)    | 31,0  | 34,2 | 34,2 | 13,5 | 15,5   | 118 | 0,05  | 9 50  | 4 00      | 190 | 45                     | 163               | 190               | -   | 147               | 190 | 163 | 282 | 9 18  | 225  |     |     |     |     |      |
| pp     | 32,5  | 35,5 | 38,7 | 17,0 | 16,5   | 100 | 0,05  | 8 46  | 3 15      | 194 | 45                     | 170               | 186               | -   | 141               | 186 | 170 | 220 | 9 24  | 225  |     |     |     |     |      |
| pppl   | 32,2  | 35,2 | 37,7 | 21,0 | 17,0   | 95  | 0,043 | 8 10  | 2 45      | 182 | 45                     | 167               | 170               | -   | 130               | 170 | 167 | 220 | 9 18  | 225  |     |     |     |     |      |
| N      | 50,5  | 38,2 | 52,0 | 16,0 | 19,0   | 73  | 0,042 | 7 00  | 12 15     | 100 | 42                     | 82                | 92                | -   | -                 | 82  | 92  | 220 | 11 20 | 192  |     |     |     |     |      |
| 22. ap | 30,7  | 38,2 | 34,2 | 18,0 | 17,5   | 90  | 0,06  | -     | -         | -   | -                      | -                 | -                 | -   | -                 | -   | -   | 190 | 8 03  | 377  |     |     |     |     |      |
| pp     | 29,7  | 36,7 | 34,0 | 18,5 | 15,0   | 130 | 0,064 | 6 30  | 2 15      | 141 | 45                     | 130               | 138               | -   | 113               | 138 | 130 | 185 | 7 30  | 377  |     |     |     |     |      |
| pppl   | 31,5  | 41,5 | 33,7 | 18,0 | 17,0   | 95  | 0,067 | 9 45  | 4 45      | 135 | 53                     | 104               | 135               | -   | 108               | 135 | 104 | 195 | 7 13  | 377  |     |     |     |     |      |
| 23. ap | 30,0  | 38,7 | 36,5 | 19,5 | 16,0   | 108 | 0,043 | 7 32  | 3 15      | 115 | 37                     | 110               | 102               | -   | -                 | 102 | 91  | 130 | 11 18 | -    | -   |     |     |     |      |
| pp     | 30,0  | 35,5 | 34,7 | 17,5 | 15,0   | 130 | 0,05  | 6 00  | 2 15      | 111 | 29                     | 113               | 98                | -   | -                 | 113 | 91  | 150 | 10 58 | -    | -   |     |     |     |      |
| pppl   | 30,5  | 39,0 | 35,5 | 16,0 | 15,5   | 118 | 0,048 | 7 15  | 3 15      | 167 | 36                     | 156               | 141               | -   | 118               | 141 | 136 | 150 | 9 08  | -    | -   |     |     |     |      |
| N      | 41,7  | 36,0 | 45,0 | 24,0 | 14,7   | 135 | 0,036 | 1 45  | 1 00      | 153 | 16                     | 138               | 111               | -   | -                 | 138 | 111 | 230 | 10 52 | -    | -   |     |     |     |      |
| Nx)    | 40,0  | 38,0 | 43,0 | 17,5 | 14,0   | 152 | 0,04  | 4 15  | 2 30      | 125 | 30                     | 125               | 108               | -   | -                 | 125 | 108 | 250 | 10 48 | -    | -   |     |     |     |      |

x) Labelschnurblut mit Kanüle abgenommen; xx) nach Futtermunderöffnung Wehenpause, erneute Abnahme  
 1 1/2 Stunden später bei Wiedereinsetzen der Wehen; y) Damminfiltration, kein Evipan.

Tabelle 5d

|            | Thrombelastogramm |      |      |      |      |     |       |       |      |        |                   |          |          |          |           |     | Hitze-<br>fibrin<br>ml | Quickwert |                 | F.VII |  | F.V |  | F.II |  | PFL | AFL | FL' | FL'' |
|------------|-------------------|------|------|------|------|-----|-------|-------|------|--------|-------------------|----------|----------|----------|-----------|-----|------------------------|-----------|-----------------|-------|--|-----|--|------|--|-----|-----|-----|------|
|            |                   |      |      |      |      |     |       |       |      |        |                   |          |          |          |           |     |                        |           |                 |       |  |     |  |      |  |     |     |     |      |
|            |                   |      |      |      |      |     |       |       |      |        |                   |          |          |          |           |     |                        |           |                 |       |  |     |  |      |  |     |     |     |      |
|            |                   | sec  | sec  | sec  | sec  | sec | %     | min   | sec  | mm     | mg<br>nach<br>min | K<br>30' | K<br>60' | K<br>90' | K<br>120' | sec | min                    | sec       | mm <sup>2</sup> |       |  |     |  |      |  |     |     |     |      |
| 24. ap     | 31,0              | 38,0 | 34,2 | 22,5 | 14,5 | 140 | 0,06  | 7     | 30   | 3 00   | 251               | 217      | 245      | -        | 194       | 130 | 8 43                   | 278       | +               |       |  |     |  |      |  |     |     |     |      |
| yy) pp     | 29,7              | 36,7 | 33,5 | 21,5 | 15,0 | 130 | 0,06  | 6 15  | 1 30 | 277 45 | 42                | 270      | 257      | 222      | -         | 140 | 9 08                   | 278       | ++              |       |  |     |  |      |  |     |     |     |      |
| pppl       | 30,5              | 36,0 | 34,0 | 23,0 | 14,7 | 135 | 0,052 | 5 47  | 1 45 | 277 41 | 45                | 257      | 257      | -        | 194       | 135 | 8 23                   | 278       | -               |       |  |     |  |      |  |     |     |     |      |
| N          | 43,5              | 39,0 | 44,5 | 29,0 | 16,7 | 98  | 0,04  | 4 55  | 1 30 | 245 23 | 23                | 245      | 186      | -        | 200       | 200 | 8 35                   | 225       | -               |       |  |     |  |      |  |     |     |     |      |
| 25. ap     | 29,2              | 39,0 | 30,7 | 19,0 | 18,5 | 78  | 0,067 | 7 15  | 2 15 | 174 48 | 48                | 156      | 170      | -        | 141       | 185 | 6 32                   | 377       | -               |       |  |     |  |      |  |     |     |     |      |
| yy) pp     | 29,5              | 39,0 | 33,5 | 15,5 | 16,0 | 108 | 0,06  | 8 00  | 3 15 | 153 48 | 48                | 127      | 153      | -        | -         | 195 | 5 42                   | 377       | -               |       |  |     |  |      |  |     |     |     |      |
| pppl       | 29,7              | 38,0 | 32,7 | 21,0 | 14,0 | 152 | 0,07  | 9 15  | 3 15 | 174 65 | 65                | 144      | 172      | -        | 147       | 195 | 6 18                   | 377       | -               |       |  |     |  |      |  |     |     |     |      |
| N          | 39,5              | 37,7 | 40,7 | 20,0 | 19,0 | 73  | 0,053 | 3 15  | 2 30 | 66 25  | 25                | 64       | 55       | 47       | -         | 270 | 6 33                   | 420       | ++              |       |  |     |  |      |  |     |     |     |      |
| 26. sub p. | 32,2              | 36,5 | 34,0 | 16,5 | 16,5 | 100 | 0,06  | 5 25  | 1 30 | 212 30 | 30                | 212      | 163      | -        | 127       | 188 | 6 20                   | -         | -               |       |  |     |  |      |  |     |     |     |      |
| a) pppl    | 30,5              | 36,7 | 33,0 | 14,0 | 17,2 | 93  | 0,052 | 8 00  | 3 15 | 170 36 | 36                | 160      | 156      | -        | 122       | 174 | 5 28                   | -         | -               |       |  |     |  |      |  |     |     |     |      |
| N          | 41,5              | 38,0 | 43,0 | 14,0 | 17,7 | 86  | 0,042 | 4 10  | 1 30 | 182 23 | 23                | 178      | 138      | -        | 110       | 275 | 5 43                   | -         | -               |       |  |     |  |      |  |     |     |     |      |
| 27. sub p. | 30,5              | 34,5 | 32,5 | 17,5 | 15,5 | 118 | 0,063 | -     | 1 30 | 212 -  | -                 | -        | -        | -        | -         | 165 | 9 02                   | 398       | -               |       |  |     |  |      |  |     |     |     |      |
| a) pppl    | 31,5              | 35,5 | 34,2 | 10,5 | 15,5 | 118 | 0,067 | -     | 2 15 | 182 -  | -                 | -        | -        | -        | -         | 180 | 8 18                   | 356       | -               |       |  |     |  |      |  |     |     |     |      |
| N          | 48,0              | 41,0 | 52,0 | 12,7 | 18,5 | 78  | 0,045 | -     | 1 45 | 178 -  | -                 | -        | -        | -        | -         | 253 | 8 41                   | 336       | -               |       |  |     |  |      |  |     |     |     |      |
| 28. b) ap  | 33,5              | 35,5 | 33,0 | 19,0 | 14,5 | 140 | 0,068 | 4 59  | 1 45 | 277 26 | 26                | 270      | 222      | -        | 170       | 181 | 5 15                   | 420       | +               |       |  |     |  |      |  |     |     |     |      |
| pppl       | 36,5              | 37,0 | 35,5 | 16,0 | 17,5 | 90  | 0,063 | 6 30  | 2 45 | 228 40 | 40                | 212      | 207      | -        | 144       | 175 | 5 05                   | 409       | +               |       |  |     |  |      |  |     |     |     |      |
| 29. b) ap  | 33,5              | 34,7 | 34,2 | 14,0 | 17,5 | 90  | 0,075 | 10 35 | 5 00 | 108 55 | 55                | 85       | 108      | -        | 100       | 190 | 8 05                   | 420       | -               |       |  |     |  |      |  |     |     |     |      |
| pppl       | 34,0              | 36,5 | 34,5 | 13,0 | 18,5 | 78  | 0,072 | 9 07  | 4 00 | 127 60 | 60                | 104      | 127      | -        | 104       | 209 | 8 27                   | 377       | -               |       |  |     |  |      |  |     |     |     |      |
| N          | 44,0              | 33,0 | 50,5 | 17,5 | 14,7 | 135 | 0,05  | 2 35  | 1 00 | 255 23 | 23                | 251      | 199      | -        | 156       | 318 | 9 55                   | 316       | -               |       |  |     |  |      |  |     |     |     |      |
| 30. b) ap  | 29,5              | 37,2 | 34,7 | 21,0 | 16,7 | 98  | 0,052 | 11 15 | 4 45 | 182 45 | 45                | 138      | 178      | -        | 144       | 200 | 8 15                   | 326       | +               |       |  |     |  |      |  |     |     |     |      |
| pppl       | 33,0              | 37,7 | 31,7 | 13,5 | 14,0 | 152 | 0,057 | 7 30  | 3 30 | 203 45 | 45                | 174      | 201      | -        | 174       | 205 | 7 35                   | 326       | +               |       |  |     |  |      |  |     |     |     |      |
| N          | 44,0              | 39,0 | 42,0 | 21,0 | 18,7 | 76  | 0,033 | 2 30  | 0 45 | 264 19 | 19                | 245      | 174      | -        | 144       | 260 | 8 13                   | 398       | -               |       |  |     |  |      |  |     |     |     |      |

yy) Damminfiltration, Lypan zur Licht; a) sub p.: da die Geburt sehr schnell erfolgte, enthält diese Portion auch Blut vom Ende der Austreibungsperiode; b) sehr schnelle Plazentalösung, Abnahme pp war nicht möglich.

## B. Besprechung der eigenen Ergebnisse.

### 1. Ergebnisse aus mütterlichem Plasma

Alle Mittelwerte zeigen über die einzelnen Untersuchungsabschnitte kaum oder nur geringe Schwankungen (s. Tabelle 2 und Abbildungen 2, 3, 6). Während Faktor VII über alle Phasen konstant bleibt mit 96%, entsprechend 34,3" bzw. 34,4" Gerinnungszeit, schwanken das Prothrombin und der Faktor V mit geringem Anstieg pp und Wiederabfall pppl: ap 140% (31,1") bzw. 46% (36,9"), pp 145% (30,8") bzw. 53% (36,3"), pppl 133% (31,6") bzw. 48% (36,7"). Der Faktor V ist sehr stark erniedrigt. Die Thrombinzeit verkürzt sich gering von 19,8" über 17,4" auf 16,7" pppl, bei gegenüber der Norm stark verkürztem Ausgangswert. Der Quickwert sinkt während der Geburt ein wenig von 113% auf 107% pp und 110% pppl. Das Hitzefibrin ist über alle Phasen unverändert mit fast 0,06ml erhöht.

Im Thrombelastogramm (TEG) zeigt sich eine stärkere Verkürzung der Reaktionszeit (r) von 8'26" ap auf 7'20" pp und 6'57" pppl. Die Gerinnselbildungszeit ( $K_{20mm}$ ) verkürzt sich ebenfalls von 3'41" auf 2'53" pp und 2'43" pppl. Die maximale Thrombuselastizität ( $m_g$ ) ist dagegen am größten pp mit 206 ( ap: 179, pppl 185), fast gleichzeitig in allen untersuchten Abschnitten erreicht nach ap: 41', pp: 43' und pppl: 47' Laufzeit des TEG. r und  $K_{20mm}$  sind in ihren Zeiten verkürzt,  $m_g$  erhöht gegenüber TEGs von Normalpersonen. Nach 2 Stunden Untersuchungsdauer ist der Thrombelastogrammausschlag wieder auf 2/3 des Maximalausschlags abgesunken.

Das Profibrinolysin nimmt von 192" (68%) auf 181" (79%) pp und 183" (77%) Lysezeit zu. Die streptokinase-aktivierte Plasmafibrinolyse schwankt von 326mm<sup>2</sup> ap über 316mm<sup>2</sup> pp nach 330mm<sup>2</sup> Lysefläche pppl, während die restfibrinolytische Aktivität mit 5,5%, entsprechend einer Antifibrinolysin-Lysezeit von ap 8'10", pp 8'10" und pppl 8'31" konstant bleibt. Eine spontane Plasmafibrinolyse wurde nur in geringem Ausmaß gesehen, ap 6x (+), pp 3x (+) und 1x (++), pppl 5x (+). Im TEG trat im Beobachtungszeitraum von 2 bzw. 1 Stunde niemals eine Lyse ein.

Bei den einzelnen Frauen sind jedoch erhebliche individuelle Schwankungen zu finden, bei oft sehr erniedrigten Ausgangswerten, was sich im Mittelwertsergebnis nicht widerspiegelt.

## 2. Ergebnisse im Nabelschnurvenenplasma

Im Nabelschnurvenenplasma wurden folgende Ergebnisse gefunden (siehe Tabelle 2 und Abbildungen 2, 3, 5):

Prothrombin und Faktor VII sind mit 50% (43,7" bzw. 45,7"), Faktor V mit 38,5 (37,9") erniedrigt. Der Quickwert kann mit 94% als normal bezeichnet werden. Die Thrombinzeit ist mit 19,6" verkürzt. Ebenfalls verkürzt ist im TEG r mit 4'47" und  $K_{20mm}$  mit 2'33".  $m_e$  liegt mit 153 über den Normalwerten und tritt schon nach 30' Laufzeit des TEG ein. Das Hitzefibrin ergibt mit 0,038ml höhere Werte als in Normalplasma (0,034ml). Die antifibrinolytische Aktivität ist mit 5,5% Restaktivität, entsprechend einer Lysezeit von 8'21", erhöht. Das Profibrinolytin mit 258" Lysezeit (35%) ist erniedrigt, die streptokinase aktivierte Plasmafibrinolyse mit  $269mm^2$  liegt jedoch im Normalbereich. Eine Spontanlyse wurde auf den Fibrin-Agar-Platten 1x (+) und 1x (++) gesehen, im TEG niemals im Untersuchungszeitraum.

### 3. Ergebnisse bei drei Vakuum-Extraktionen

Bei drei durch Vakuum-Extraktion beendeten Geburten zeigt sich in den Untersuchungsergebnissen kein einheitliches Bild (siehe Tabelle 3 und Abbildungen 7 und 8). Für die Änderung von Blutgerinnungswerten ist nur ein Abfall des Prothrombins und ein Anstieg des Faktor V nach der Plazentalösung sowie eine deutliche Erhöhung des Maximalausschlags des TEG nach der Geurt des Kindes (pp) einheitlich. Fast alle erhaltenen Werte liegen innerhalb der einfachen bis doppelten mittleren Abweichung vom Mittelwert der Ergebnisse bei den normal verlaufenen Geburten. Nach dem Ausmaß der Faktorenschwankungen unterscheiden sich die Vakuum-Extraktionen nicht von den ohne operative Hilfe verlaufenen Geburten.

Diese drei Fälle sollen nur vorgestellt werden. Die Indikation zur operativen Geburtsbeendigung ist in Tabelle 3 mit den Ergebnissen angegeben. Zu entsprechenden Untersuchungen war keine Literaturstelle erreichbar.

#### 4. Ergebnisse der Untersuchungen bei einer vorzeitigen Lösung der normal sitzenden Plazenta

Bei einer vorzeitigen Lösung der normal sitzenden Plazenta in der 30. Schwangerschaftswoche mit Fruchttod fielen nach der Ausstoßung der abgestorbenen Frucht und der gelösten Plazenta alle Einzelfaktoren ( I, II, V, VII) ab. Der Faktor V war vor der Geburt mit 150% (32,0") stark erhöht; er lag bedeutend höher als alle gefundenen Werte bei den Normalgeburten. Im TEG verlängerte sich r von 5'55" auf 8'30",  $K_{20mm}$  von 2'45" auf 3'15". Der Quickwert stieg an, die Thrombinzeit verkürzte sich weiter, während der Maximalausschlag des TEG, das Profibrinolyse, das Antifibrinolyse und die streptokinase-aktivierte Plasmafibrinolyse nahezu unverändert blieben( siehe Tabelle 3).

Außer dem Ausgangswert für Faktor V liegen alle anderen Ergebnisse innerhalb der doppelten mittleren Abweichung vom Mittelwert der Ergebnisse bei den Normalgeburten (siehe Abbildung 9 und 10).

Die vorzeitige Lösung der Plazenta war durch einen Verkehrs-unfall 3 Tage vor der Ausstoßung der abgestorbenen Frucht verursacht. Wegen andauernder leichter Blutung wurde am selben Tag eine Transfusion von 500cm<sup>3</sup> Konservenblut durchgeführt. Das 41 cm lange Kind zeigte leichte Mazerationserscheinungen. In der Plazenta waren mehrere Plazentainfarkte zu finden.

Auch diese Ergebnisse sollen nur kasuistisch vorgestellt werden, da sich das Studium von Hämostasedefekten sub partu wesentlich auf Untersuchungen an Einzelfällen stützt.

## A. Mütterliches Plasma

### Prothrombin

Am Ende der Schwangerschaft wird der Prothrombinspiegel überwiegend als normal oder geringfügig verändert (24, 28, 58/59, 72/73), aber auch als erhöht angegeben (6, 15, 96, 121). BELLER (15) gibt einen Anstieg in der Eröffnungs- (EP) bzw. Austreibungsperiode (AP) an. Auch SCHNITT (106) fand bei 3 Querfinger weit eröffnetem Muttermund erhöhte Werte. Während der Geburt soll der Prothrombingehalt gleichbleiben (89/96, 98/102, 120), auch ein Anstieg bis 10 Stunden post partum wurde beobachtet (73). Dagegen fanden HERSCHLEIN (48) und SCHWENZER (114) ein Absinken, mit dem tiefsten Wert 6 Stunden nach der Geburt; nach DEUTSCH (27) kommt es nur in 2/3 der Fälle dazu. Bei unseren Untersuchungen lagen fast alle Werte am Ende der EP über 100%. Im Mittel fand sich jedoch nur ein geringfügiger Abfall pppl (133%) gegen ap (140%), der bei ebenfalls 2/3 der untersuchten Frauen stärker ausgeprägt war.

### Faktor V

Der Faktor V wird in der Literatur vorwiegend als erhöht oder normal am Ende der Schwangerschaft (15, 28, 90, 133) und in der EP (15, 122) angegeben. Nur SCHWENZER (114, 115) fand die Werte in der EP an der unteren Grenze der Norm. Nach der Geburt sollen sie leicht absinken (18, 114/115, 120), auf 80% nach STANN (120). Der von uns gefundene Mittelwert ist mit ap: 46% sehr niedrig. Bei allen Frauen ergaben sich Aktivitäten unter 100%. Bei einem ganz geringen Anstieg im Mittel-

wert während der Geburt (pp: 53%, pppl: 48%) zeigte sich pppl im Einzelfall sowohl ein stärkerer Abfall als auch ein Anstieg. Der geringen Aktivität dieses Faktors wird im nächsten Kapitel noch besondere Beachtung geschenkt.

### Faktor VII

Auch der Faktor VII wird meist erhöht (6, 15, 24, 58/59, 89/90, 96, 106, 121, 133), bis 250%, seltener normal (28, 124) gefunden und soll sich während der Geburt kaum ändern (90, 120, 124). Nach DEUTSCH (27) ist in 2/3 der Fälle aber ein Absinken zu erwarten, nach HERSCHLEIN (48) gering, 6 Stunden post partum jedoch signifikant. Von SCHWENZER (114, 115) und NIESERT (73) wird ein Anstieg bis mehrere Stunden post partum angegeben. Die von SCHMITT (106) und BELLER (15) für die EP angegebenen, zum Teil sehr hohen Werte können wir nicht bestätigen. Keiner unserer Ausgangswerte lag über 135%. Im Mittel blieben die Werte auch über alle Phasen der Geburt konstant mit 96%. Extreme Schwankungen waren bei den Einzelergebnissen sofort nach der Geburt des Kindes zu finden.

### Fibrinogen

Wie die anderen Faktoren wird auch das Fibrinogen am Ende der Schwangerschaft als erhöht bezeichnet, im Mittel etwa mit 450 mg% (55, 73, 83/85, 87, 89/90, 96, 98/102, 112, 120, 121, 122, 124, 126, 133). Keine erhöhten Werte fanden KINCH (56) und SCHMITT (106). Bis zur Geburt der Plazenta soll der Fibrinogenspiegel noch ansteigen (73, 96, 98/102, 112, 120, 126). Aber auch hier wird ein gleichbleibender Spiegel während der Wehentätigkeit (106) und ein Abfall nach der Geburt gefunden (35, 55, 48), der sich einige Stunden post partum noch weiter verstär-

ken soll (20, 73, 120). Nach einem sehr erheblichen Anstieg im frühen Wochenbett soll sich der Fibrinogengehalt nach einigen Tagen bis Wochen, wie alle anderen Faktoren auch, wieder normalisieren. Mit fast 0,06ml Hitzefibrin, entsprechend etwa 450-500 mg% Kjeldahl-Fibrinogen, waren die von uns ermittelten Werte erhöht. Bis nach der Lösung der Plazenta blieben sie unverändert. SCHILD (105) fand eine Abhängigkeit des Fibrinogenspiegels von der Stärke der Wehentätigkeit und der physischen und psychischen Geburtsbelastung. An Hand des Partogrammes nach SCHWALM (111) konnte er drei charakteristische Gruppen unterscheiden. Unter Berücksichtigung der Geburtsbelastung könnte man, seiner Meinung nach, die unterschiedlichen Angaben der anderen Autoren entsprechend ordnen. Die von uns zwischen 0,04 und 0,08ml gefundenen Hitzefibrinwerte ließen keine Übereinstimmung mit der Dauer der Wehentätigkeit erkennen. Partogramme liegen für die untersuchten Geburten nicht vor. Ob die Hitzefibrinmethode empfindlich genug ist, bleibt fraglich.

#### Quickwert

Der Quickwert ist nach allgemeiner Auffassung geringfügig und unregelmäßig erhöht, bis etwa 130%, am Ende der EP (15, 71, 79, 90, 98/102, 106). RUNGE et al. (102) fanden einen Anstieg auf 150% pp und nach der Plazentalösung einen vorübergehenden Abfall auf 120%. Nach SCHWENZER (114, 115) und BIENIARZ (20) sind die Schwankungen aber nur gering und regellos. Bei unseren Untersuchungen ergab sich auch nur ein unbedeutender Abfall pp auf 107% von ap 113%. Bei den einzelnen Frauen zeigten sich stärkere Veränderungen.

### Thrombinzeit

Für die Thrombinzeit finden sich nur Angaben von RATNOFF et al.(90) und ZELENKA (133), die in der Schwangerschaft und während der Geburt (ohne nähere Zeitangabe) nur normale Werte beobachteten. Unsere Ergebnisse zeigen jedoch bei allen Frauen eine Verkürzung der Werte.

### Thrombelastogramm

Für das Thrombelastogramm (TEG) sind nur Angaben von RUNGE et al.(102) und BELLER (15) erreichbar. Diese können aber nur bedingt unseren Ergebnissen gleichgesetzt werden, da wir, außer in Vergleichsuntersuchungen (65b), nicht wie die angeführten Autoren Nativblut-, sondern Plasma-TEGs geschrieben haben. Nach RUNGE et al. verkürzt sich die Reaktionszeit (r) des TEG bei der Mutter erst nach der Geburt des Kindes und normalisiert sich im Laufe des Tages wieder. Die maximale Thrombuselastizität ( $m_g$ ) ist auf das 2- bis 4-fache erhöht. Bei BELLER ist r schon am Ende der EP verkürzt, sowie  $m_g$  erhöht. Auch unsere Untersuchungen ergaben eine Verkürzung von r bereits am Ende der EP, die Werte verkürzten sich weiter bis zur Ausstoßung der Plazenta. Dieselbe Tendenz zeigt sich auch bei der Gerinnselbildungszeit( $K_{20mm}$ ).  $m_g$  liegt in allen untersuchten Abschnitten über der Norm, fast auf das Zweifache erhöht.

### Antifibrinolyse

Nach ELSNER (34,35), PHILLIPS et al.(85), RUCKSTIEHL et al. (96) und STAMM (120) kommt es bis zum Termin der Geburt zu einem Absinken der antifibrinolytischen Aktivität. BUTLER et al. (23) zitieren HOFBAUER, der 1918 einen Anstieg des Antitrypsintiters, mit Einschränkung vergleichbar dem Antifibrinolyse, beobachtete.

feststellte. Unter der Geburt kommt es nach STAMM zu einem vorübergehenden Anstieg der antifibrinolytischen Aktivität, entsprechend einem Abfall der Restaktivität von 20% auf 10%, mit einem Wiederabfall nach der Plazentalösung bis fast auf den Ausgangswert (ap). ELSNER stellte dagegen eine konstante Zunahme der Aktivität bis 3 Stunden post partum fest. Nach RUCKSTUHL et al. ist nicht ein Anstieg sondern ein Abfall der antifibrinolytischen Aktivität bis kurz nach der Plazentalösung zu finden, von dem erniedrigten Wert am Ende der Schwangerschaft ausgehend. Bei unseren Untersuchungen war die antifibrinolytische Aktivität am Ende der EP mit 5,5% Restaktivität erhöht und blieb konstant bis zur Plazentalösung.

### Spontanfibrinolyse

Eine spontane Fibrinolyse an Eigen- oder Fremddgerinnseln am Ende der Schwangerschaft wurde von RUCKSTUHL et al.(96) nie, von STAMM (120) selten, von SCHWALM (112) bei 1/3 der untersuchten Frauen in geringem Ausmaß gefunden. RATNOFF et al.(89, 90) sahen bei Beginn der Geburt auch noch keine Veränderung gegenüber den Ergebnissen von Nichtschwangeren. Nur sofort nach der Geburt fand STAMM bei der Hälfte der Frauen eine Spontanlyse. RATNOFF et al. und NIESERT (72,75) fanden sie jedoch erst einige Stunden nach der Geburt. Auf Fibrin-Agarplatten und im TEG war eine Spontanlyse von ELSNER (35) und im TEG von RUNGE et al.(102) und BELLER (15) nicht zu finden. Ein Fibrinogenabbau im Plasma wurde von ELSNER nur in normalen Grenzen, von NIESERT 1 Stunde post partum jedoch stärker erhöht gefunden. Bei unseren Untersuchungen auf Fibrin-Agar-Platten wurde eine Spontanlyse nur in geringem Ausmaß 4 bis 6 mal,

über alle Untersuchungsabschnitte bei jeweils denselben Frauen, etwa 1/6 der untersuchten Fälle, gesehen. Eine charakteristische Verteilung der Profibrinolysin- und Antifibrinolysinwerte war dabei nicht zu finden. Im TEG trat in der Beobachtungsdauer von 1 bzw. 2 Stunden niemals eine Lyse auf. In 1/3 der Fälle ging die Thrombuselastizität auf 2/3 der maximalen Elastizität ( $m_e$ ) innerhalb dieser Zeit zurück.

Viele Untersuchungen wurden mit Verdünnungstesten angestellt und daraus auf eine Erhöhung oder Erniedrigung der fibrinolytischen Aktivität geschlossen. Dabei tritt aber eine, in ihrem Ausmaß unsicher zu beurteilende, Aktivierung des vorhandenen Profibrinolysins statt (35). Außer der vorhandenen Spontanlyse hat aber auch noch der Antifibrinolysingehalt einen Einfluß (75). Über das Ende der Schwangerschaft hinaus bis ins frühe Wochenbett soll die "Aktivität" vermindert sein (21, 119, 122). Doch fand sich sowohl eine Zunahme der Zahl der Frauen mit erhöhter "fibrinolytischer Aktivität" bis zur Geburt (24) und eine weitere Zunahme 1 Stunde post partum (72, 75) als auch ein Gleichbleiben der bei Normalpersonen schon zu findenden Werte (35, 96).

#### Profibrinolysin

Für das isoliert bestimmte Profibrinolysin geben STAMM (120), ELSNER (35) und PHILLIPS et al. (85) am Ende der Schwangerschaft eine Erhöhung bis etwa 130% an. Bei BELLER (15) sind die Werte nur leicht erhöht, zeigen eine größere Schwankungsbreite und liegen in der EP bzw. AP im Mittel bei 100%. Nach

STAMM kommt es erst post partum zu einem vorübergehenden Abfall auf etwa 100%, während ELSNER einen Abfall über alle Geburtsphasen statistisch sicherte, allerdings in größeren Zeitintervallen. NIESERT (75) gibt eine Verlängerung der Profibrinolysinzeiten im letzten Schwangerschaftsmonat und weiter sub partu an; dies bedeutet eine Abnahme des fibrinolytischen Potentials. Bei unseren Ergebnissen zeigte sich, bei teilweise stark erniedrigtem ap-Ausgangswert und variablem Verlauf bei den einzelnen Frauen, im Mittelwert eine leichte Zunahme von ap 192" auf pp 181", pppl 183" Lysezeit, mit 68% bzw. 79% bzw. 77% bleiben sie aber noch unter der Norm.

### Streptokinase-aktivierte Plasmafibrinolyse

Für die streptokinase-aktivierte Plasmafibrinolyse sind keine entsprechenden Angaben erreichbar. Bei unseren Versuchen wurden die Fibrin-Agar-Platten nicht erhitzt, das im Rinderfibrinogen enthaltene Profibrinolysin beeinflusst deshalb das Ergebnis. In Vergleichsuntersuchungen ohne Plasma ergab sich ein Lysehof von  $80\text{mm}^2$ ,  $1/3$  der Lysefläche bei Untersuchungen von Normalpersonen. Durch den Einsatz des Plasmas kommt auch die antifibrinolytische Aktivität des Plasmas zur Wirkung (120). Daß sich trotz der erhöhten Antifibrinolysin- (MARBET) und erniedrigten Profibrinolysinwerte (WITTE-DIRNBERGER) bei der Mutter vergrößerte Lysehöfe fanden, überrascht. Da auch, entgegen der Erwartung, im Nabelvenenplasma sich eine erhöhte aktivierte Plasmafibrinolyse zeigte (noch im Normalbereich), müßten im Plasma der Schwangeren Substanzen mit lytischer Eigenschaft vorhanden sein, die mit der durchgeführten Profibrinolysinbestimmung nicht erfaßt werden und die Plazenta passieren können,

da die Streptokinase unabhängig von den anderen Aktivatoren des Profibrinolysins dieses Ferment zu 100% aktivieren soll (120).

## B. Die Ergebnisse aus dem mütterlichen Plasma im Zusammenhang mit der Geburt

Auffallend bei der Betrachtung der Mittelwertsergebnisse ist der niedrige Faktor V-Gehalt. Dies kann nicht durch die Blutabnahmetechnik bedingt sein, da bei gleicher Behandlung in Normalplasmen höhere Werte gefunden werden. Der Zeitfaktor dürfte auch nur eine untergeordnete Rolle spielen, da SCHWENZER et al.(116) in Konservenblut einen Abfall auf 84% Aktivität erst am 2. Tag der Lagerung bei +4°C feststellten. In Plastikbehältern, vergleichbar der hier vorgenommenen Silikonierung, verzögerte er sich um einen weiteren Tag. In Frage käme also die Einwirkung eines Fermentes, das in den Blutgerinnungsmechanismus eingreifen kann. Durch eine Thrombokinasewirkung müßte auch die Aktivität der Faktoren II und VII verändert sein. Diese werden am Ende der Eröffnungsperiode jedoch erhöht bzw. normal gefunden. Zu der Frage, ob sie vorher während der Wehentätigkeit von einem höheren Niveau abgefallen sind, kann allerdings nicht Stellung genommen werden. Bei der sehr empfindlichen Reaktion des Faktors V auf Fibrinolysin (8, 50, 120), dem erniedrigt gefundenen Ausgangswert des Profibrinolysins, das in der Schwangerschaft als erhöht gilt, ist auch an eine Wirkung dieses Fermentes zu denken. SLUNSKÝ (119) machte die Beobachtung, daß bei Kreißenden, deren Geburt medikamentös in Analgesie geleitet wurde, die "fibrinolytische Aktivität" im Verdünnungstest erniedrigt war gegenüber anderen Geburten ohne Analgesie. Die erniedrigte "fibrinolytische Aktivität" spricht für einen Mangel an aktivierbarem Profibrinolysin. Fast alle untersuchte Frauen erhielten in der Eröff-

nungsperiode Spasmolytica-Analgetica, eine Aktivierung der Fibrinolyse in der Zeit vor dem Untersuchungsbeginn wäre also möglich.

Wenn eine Spontanlyse nur in wenigen Fällen gesehen wurde, könnte dies an der Flüchtigkeit der Fibrinolyse in vivo (66) und in vitro (26) liegen. Bei den Frauen, bei denen eine Spontanlyse gefunden wurde, blieb sie über die ganze Geburt nachweisbar. Ein typisches Verhalten der isoliert untersuchten Komponenten des fibrinolytischen Systems ließ sich jedoch nicht finden. So ist die streptokinase-aktivierte Plasmafibrinolyse erhöht, obwohl in den meisten Fällen das Profibrinolysin erniedrigt und das Antifibrinolysin erhöht war.

Die Thrombinzeit soll sowohl von der Höhe des Fibrinogenspiegels (22, 117) als auch von Antithrombinen und Thrombininhibitoren (117) abhängen. Eine Proportionalität zwischen der Thrombinzeit und den Ergebnissen der Hitzefibrinmethode besteht bei unseren Untersuchungen nicht; daß auch keine Abhängigkeit des Fibrinogengehaltes von der Geburtsbelastung (SCHIID, 105) zu ermitteln war, ist bereits oben ausgeführt worden. Wie die Thrombinzeit sind auch die Reaktionszeiten im TEG verkürzt. Welche Faktoren hierfür maßgeblich sind, konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht geklärt werden. Für den Antithrombingehalt werden in der Literatur für die EP und AP normale Werte angegeben (15, 106). Für die Thrombininhibitoren fanden sich normale bis erhöhte (73), aber auch normale bis erniedrigte Werte (15)

Da bis auf drei Frauen alle eine Evipan-Durchtrittsnarkose

erhielten, muß auch hierauf eingegangen werden, da eine Narkose die Blutgerinnung und Fibrinolyse beeinflussen soll. Nach RUNGE et al.(99) und WILIE (130, 131) kommt es in der Narkose zu einer Verkürzung von r im TEG und einer Erhöhung der Gerinnungsfaktoren. VON KAULLA (53) fand einen erhöhten Fibrinabbau im verdünnten System, was COPE et al.(26) für eine von fünf Geburten in Trilene-Narkose bestätigt. Dies würde eine Profibrinolysinerhöhung bedeuten. MARKGRAF (68) berichtet aber auch von Gerinnungszeitverlängerungen durch Erhöhung der Antithrombine in einer Operationsnarkose. Da die Narkose das Gerinnsystem über das vegetative Nervensystem beeinflusst (130, 131), können hier noch andere Faktoren angreifen: Erschöpfung durch die Geburtsarbeit, Angst, Änderung der Blutgaszusammensetzung durch mangelhaftes Atmen, Kreislaufbelastung durch Vergrößerung des Blutvolumens nach Verkleinerung des Uterus (66, 25, 54, 39, 80, 81). Diese Einflüsse abzugrenzen, ist nicht möglich.

Ein geringer Anstieg des Profibrinolysins (eine Verkürzung der Profibrinolysinzeit) und eine weitere Verkürzung von r im TEG ist zwar nach der Evipan-Injektion zu beobachten. Eine maßgebliche Wirkung der Kurznarkose ist aber unwahrscheinlich, da bei den einzelnen Frauen keine einheitliche Bewegung der Faktoren gefunden werden konnte.

Auch bei den Frauen, bei denen das Kind nach der Eröffnung des Muttermundes sehr schnell geboren wurde, und bei denen die Plazentageburt der des Kindes nach wenigen Minuten folgte, ließ sich durch die Gerinnungsuntersuchungen kein charakte-

ristisches Verhalten einzelner Faktoren nachweisen (siehe Fälle 26 bis 30, Tabelle 5 im Anhang).

### C. Untersuchungen im Nabelschnurvenenplasma

Bei den Bestimmungen im Nabelschnurvenenplasma finden sich ähnliche Ergebnisse, wie sie in der Literatur angegeben werden. Prothrombin und Faktor VII sind mit 50% nicht so stark erniedrigt wie bei KOLLER (58,59), KÜNZER (61) und DE NICOLA (71), es fanden sich im Einzelfall aber auch keine bis in den Normalbereich fallenden Werte wie bei BELLER (15, 16) und KÜNZER. Der Faktor V ist stärker erniedrigt, als BELLER und KÜNZER fanden. Der Quickwert wird von BELLER und RUNGE et al. (102) als im unteren Bereich der Norm befindlich angegeben, mit Einzelwerten über 100%; unsere Ergebnisse entsprechen diesen Angaben. Für die Fibrinogenwerte schwanken die Mitteilungen von starker Erniedrigung, mit 120 mg% (61, 112), bis zur unteren Grenze der Norm (102, 15/16) und leicht erhöhten Werten um 400 mg% (105). Grob umgerechnet liegen unsere Hitzefibrinwerte mit 0,038 ml bei 300 mg%, über den Bestimmungen aus Normalplasma mit 0,034 ml.

Während KÜNZER für die Thrombinzeit verlängerte Werte angibt, zeigen unsere Ergebnisse verkürzte Zeiten. Im TEG zeigte sich eine stärkere Verkürzung der Reaktionszeit (r) gegenüber der r-Zeiten bei der Mutter, wie sie auch von RUNGE et al. und BELLER angegeben wird; doch sind bei BELLER die Mittelwerte für r bei Mutter und Kind gleich, da im Nabelschnurvenenblut eine größere Schwankungsbreite vorhanden war. Auch KÜNZER fand verkürzte r-Zeiten. Einzelne Maximalausschläge des TEG erreichen fast, entgegen den Mitteilungen dieser Autoren, die größten Ausschläge aus mütterlichem Plasma. Im Mittelwert blieben

sie jedoch unter den mütterlichen, aber über den normalen Werten.

Das Profibrinolysin soll in der Nabelschnur erheblich erniedrigt sein, bis zu Werten von 240" Lysezeit (61, 112), doch fand BELLER (15) zum Teil sehr erhöhte Werte. Eine komplette Lyse wird von KUNZER an Eigengerinnseln für 50% der untersuchten Fälle, im TEG von BELLER für 30%, von RUNGE et al. für 5 von 20 Untersuchungen angegeben. Nach COPE et al.(26) soll bei Funktion der Umbilikalarterien eine Fibrinolyse mit einem Verdünnungstest in 70%, bei Entnahme aus den Nabelvenen jedoch nur bei 37% der Fälle vorkommen. In unseren Untersuchungen findet sich auch eine Erniedrigung der Profibrinolysinwerte auf 258" ( Mittelwert ). Eine angedeutete Spontanlyse trat auf den Fibrin-Agar-Platten nur in 2 von 26 Fällen auf, seltener als bei den Müttern. Im TEG war bei einstündiger Beobachtungsdauer nie eine Lyse zu sehen. Die streptokinase-aktivierte Plasmafibrinolyse ist nicht erhöht, wie bei der Mutter, sondern liegt im Normalbereich. Die Erhöhung der antifibrinolytischen Aktivität entspricht der der Mutter.

#### D. Vergleich der Ergebnisse im mütterlichen und im Nabelschnurvenenplasma

Bei den Untersuchungen im mütterlichen Plasma (MP) und im Nabelschnurvenenplasma (N) zeigen sich einige Unterschiede. Während Prothrombin und Faktor VII im MP erhöht bzw. normal sind, liegen sie im N bei 50%, was auf eine Unreife der Leber als Bildungsort zurückgeführt wird.(61). Der Faktor V ist dagegen sowohl im MP mit (pp) 53% als auch im N mit 38% erniedrigt. Das Hitzefibrin ist im N normal, während es im MP fast auf das Doppelte des Normalwerts erhöht ist. Der Quickwert ist im MP gering erhöht, im N leicht erniedrigt, beide Ergebnisse können als normal gelten. Die Thrombinzeiten zeigen im MP und N keine Unterschiede, sie sind gleich stark verkürzt.

Im N zeigt das TEG eine noch über die erhöhten Werte des MP hinausgehende Verkürzung der Reaktionszeit (r). Auch die Gerinnselbildungszeit ( $K_{20mm}$ ) ist etwas stärker verkürzt. Im Mittelwert ist die maximale Thrombuselastizität ( $m_g$ ) nicht so erhöht wie im MP, doch liegen die Einzelwerte im N im gleichen Bereich wie im MP.

Eine mäßige Spontanfibrinolyse war im N seltener zu finden als im MP. Das Profibrinölysin (PFL) ist im N stark, im N schwächer erniedrigt. Das Antifibrinölysin (AFL) ist dagegen im MP und N gleich stark erhöht. Überraschend ist die Größe der Lysehöfe bei der streptokinase-aktivierten Plasmafibrinolyse, die trotz der geschilderten PFL- und AFL-Verteilung im MP verstärkt, im N aber normal ist.

Auffallend ist die starke Verkürzung der Zeiten des TEG im N, die über eine Verkürzung im MP, trotz der erniedrigten Faktoren II, V und VII, hinaus geht. Auch die Thrombinzeiten sind verkürzt, was auf eine Erniedrigung der Antithrombinaktivitäten deuten könnte. KÜNZER (61) versucht, die höhere Gerinnungsneigung im N durch ein besonderes fetales Fibrinogen zu erklären, da er eine größere Sensibilität des "Nabelschnurfibrinogens" gegenüber Thrombin fand, verglichen mit Erwachsenenfibrinogen. Auch besteht nach seinen Untersuchungen eine erhöhte Resistenz dieses Fibrinogens, bzw. Fibrins, gegen Fibrinolyse.

Da das Nabelschnurvenenblut nicht durch eine Kanülenpunktion gewonnen werden konnte, fragt es sich, ob die erhaltenen Ergebnisse nicht durch Gewebsthrombokinas-Verunreinigung verfälscht worden sind. Die bei Fall 23 (Tabelle 5 im Anhang) zusätzlich durchgeführte Kanülenpunktion ergab für die Faktoren II, V, VII das Hitzefibrin, den Quickwert, das Antifibrinolysin, das Pro-fibrinolysin sowie im TEG für  $m_E$  kaum abweichende Werte von den Ergebnissen, die mit der routinemäßig durchgeführten Blutabnahmetechnik erhalten wurden. Die Thrombinzeit ist dagegen, innerhalb des Methodenfehlers, stärker zur Seite der Verkürzung verschoben. Im TEG sind die Zeiten für  $r$ ,  $K_{20mm}$  und den Zeitpunkt, an dem  $m_E$  erreicht ist, verlängert. Es bleibt aber doch noch eine starke Verkürzung gegenüber Normalwerten.

Zur Klärung der Frage, ob das Plasma-TEG andere Ergebnisse liefert als das Nativblut-TEG, nach RUNGE et al. (102) ist es unempfindlicher, tragen Untersuchungen von LUDWIG et al. (65b) bei (siehe Tabelle 4 und Abbildung 5). Das Nativblut-TEG wurde

zu den, unseren Zeitpunkten pppl und N entsprechenden Zeiten geschrieben. Es wurde eine Nabelschnurpunktion vorgenommen. Im Mittelwertsergebnis ist r um etwa 1' verlängert im Nativblut-TEG pppl bei der Mutter, die anderen Daten entsprechen den im Plasma-TEG gefundenen Werten. Die Streuungsbreite für r ist im Nativblut-TEG allerdings größer. Im Nabelschnurvenenblut sind r und  $K_{20\text{mm}}$  stärker verlängert (gegenüber dem Plasma-TEG), aber noch verkürzt gegenüber Normalbestimmungen.  $m_g$  entspricht dem Plasma-TEG-Wert, ist im Nativblut-TEG jedoch erst 9' später erreicht. Die im Plasma-TEG gefundene starke Verkürzung von r im Nabelschnurvenenplasma übertrifft im Nativblut-TEG nicht mehr die erhöhte Gerinnungsneigung bei der Mutter.

Die im Plasma-TEG aus Nabelschnurvenenblut gefundene erheblich Verkürzung von r, gegenüber den Ergebnissen im Nativblut-TEG, scheint nicht auf einer Verunreinigung durch Gewebsthrombokinase zu beruhen, denn die anderen untersuchten Faktoren waren bei der Vergleichskanülenpunktion (Fall 23) kaum verändert. Da auch bei der Mutter pppl im Nativblut-TEG eine Verlängerung von r um 1' zu beobachten war, können die Veränderungen auch auf einen unterschiedlichen Thrombozytengehalt zurückzuführen sein - das Plasma wurde durch eine 15' lange Zentrifugation gewonnen, ist also als plättchenfrei zu bezeichnen.

## VI. SCHLUSSBETRACHTUNG

In dieser Arbeit wurden bei 30 Frauen mit normalem Geburtsverlauf gleichzeitig eine Reihe von Untersuchungen zur Blutgerinnung und Fibrinolyse durchgeführt. Es sollte untersucht werden, ob innerhalb der kurzen Frist vom Ende der Eröffnungsperiode bis zur Lösung der Plazenta bei den einzelnen Frauen charakteristische Veränderungen zu Tage träten, die mit der raschen Verkleinerung des Uterus oder der Lösung der Plazenta in Verbindung gebracht werden könnten.

Während der Geburt kommt es bei den einzelnen Frauen zwar zu stärkeren Veränderungen der untersuchten Faktoren, doch sind diese regellos, was sich in den kaum veränderten Mittelwertsergebnissen widerspiegelt. Nur eine zunehmende Verkürzung, im Mittelwert, ist für die Reaktionszeit und die Gerinnungselbildungszeit im Thrombelastogramm und für die Thrombinzeit zu beobachten. Die Ursache hierfür ist nicht ersichtlich, da die Einzelfaktoren sich nicht entsprechend änderten. Die regelmäßig vorgenommene Evipan-Durchtrittsnarkose zeigte keinen sofortigen Einfluß, da es nicht zu gleichsinnigen Faktorenbewegungen bei den einzelnen Frauen kam.

Auffallend sind einige Ausgangswerte (ap) gegenüber Mitteilungen anderer Autoren verändert. Faktor V ist stark, das Profibrinolysin schwächer erniedrigt, während die antifibrinolytische Aktivität erheblich erhöht ist. Auch die starke Erhöhung der streptokinase-aktivierten Plasmafibrinolyse ist be-

merkwürdig. Eine Abhängigkeit der einzelnen Ergebnisse von der Länge der Wehentätigkeit konnte nicht ermittelt werden. Doch muß diskutiert werden, ob die genannten veränderten Werte durch eine in-vivo Aktivierung der Fibrinolyse bedingt sind. Eine spontane Fibrinolyse fand sich jedoch nur bei 1/6 der untersuchten Frauen, die einzelnen Faktoren zeigten auch keine entsprechende Veränderung.

Im Nabelschnurvenenblut war im Thrombelastogramm die starke Verkürzung der Reaktionszeit und der Gerinnselbildungszeit auffallend. Die Verkürzung ging zum Teil noch über die der Mutter hinaus. In Vergleichsuntersuchungen mit Nativblut-Thrombelastogrammen (LUDWIG et al., 65b) war im Nabelschnurvenenblut diese starke Verkürzung nicht mehr nachweisbar, doch blieb das Mittelwertsergebnis erhöht. Diese überhöhte Hyperkoagulabilität muß durch die durchgeführte Abnahmetechnik oder die Zentrifugation bedingt sein, denn beim Vergleich Plasma-Nativblut-Thrombelastogramm bei der Mutter war dieser Unterschied nicht zu finden. Die anderen Faktoren sind durch die Abnahmetechnik jedoch nicht beeinflusst.

## VII. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 30 Frauen wurden während der Geburt Untersuchungen zur Blutgerinnung und Fibrinolyse im Cubitalvenen- und im Kabel-schnurvenenblut durchgeführt.

Bei der Mutter ergeben sich folgende Werte:

Das Prothrombin ist erhöht, alle Einzelwerte liegen über 100%. Faktor V ist entgegen anderen Angaben stärker erniedrigt, Faktor VII liegt im Normalbereich, das Fibrinogen ist stark erhöht. Der Quickwert kann als normal gelten. Die Plasma-Thrombinzeit ist stark verkürzt. Im Thrombelastogramm sind die Reaktionszeit, die Gerinnselbildungszeit verkürzt, die maximale Thrombuselastizität erhöht.

Das Profibrinolysin ist in den meisten Fällen erniedrigt, das Antifibrinolysin stark erhöht. Eine Spontanlyse wurde bei 1/6 der Fälle in geringem Ausmaß auf Fibrin-Agar-Platten gefunden, im Thrombelastogramm wurde eine Fibrinolyse niemals in der Untersuchungszeit von 2 Stunden gesehen. Die durch Streptokinase aktivierte Plasmafibrinolyse zeigt überraschend große Lysehöfe.

Alle Mittelwerte zeigen über die einzelnen Untersuchungsabschnitte (Ende der Eröffnungsperiode, sofort nach der Geburt des Kindes und nach der Lösung der Plazenta) nur geringe Schwankungen.

Bei den einzelnen Frauen ergeben sich starke individuelle Schwankungen, die jedoch regellos sind und keine Beziehung haben zur Geburtsdauer oder medikamentösen Leitung der Geburt.

Gleichzeitig im Nabelschnurvenenblut durchgeführte Bestimmungen ergeben:

Die Faktoren II (Prothrombin), V und VII sind erniedrigt. Die Fibrinogenwerte (Hitze-fibrin) liegen im Normalbereich. Der Quickwert ist normal. Die Plasma-Thrombinzeit ist wie bei der Mutter verkürzt. Im Thrombelastogramm sind die Reaktionszeit und die Gerinnselbildungszeit etwas stärker als bei der Mutter verkürzt, die maximale Thrombuselastizität ist erhöht.

Das Profibrinolysin ist stark erniedrigt, das Antifibrinoly-sin wie bei der Mutter erhöht. Eine Spontanlyse wurde seltener gesehen. Die aktivierte Plasmafibrinolyse liegt trotz der Profibrinolysinerniedrigung im Normalbereich.

Untersuchungsergebnisse bei drei Geburten, die durch eine Vakuum-Extraktion beendet wurden, und bei einer vorzeitigen Lösung der normal sitzenden Plazenta mit Frucht-tod werden vor-gestellt.

Neben einer größeren Übersicht über die vorhandene Literatur wird zu der Spezifität der vorgenommenen Untersuchungsmethoden Stellung genommen.

## L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Alagille, D. et Soulier, J.P.: Actions des enzymes protéolytiques sur le sang total "in vitro". Modifications des facteurs de coagulation et du complement. Sem. Hôp. Paris 32: 355-359 (1956)
3. Albrechtsen, O.K.: The fibrinolytic activity of human tissues. Brit. J. Haematol. 3:284-291 (1957)
2. Albrechtsen, O.K.: The fibrinolytic activity of human endometrium. Acta endocrinol. 23:207-218 (1956)
4. Albrechtsen, O.K., Storm, C. and Trolle, D.: The fibrinolytic activity in the circulating blood following amniotic fluid infusion. Acta Haematol. 14:309-313 (1955)
5. Albrechtsen, O.K. and Trolle, D.: A fibrinolytic system in human amniotic fluid. Acta Haematol. 14:376-382 (1955)
6. Alexander, B., Meyers, L., Goldstein, R., Gurewich, V. and Grinspoon, L.: Elevated SPCA (Converting) Complex in pregnancy. Its possible role in pathogenesis of thromboembolism. Abstract. J. clin. Invest. 33:914-915 (1954)
8. Alexander, B., Pechet, L. and Kliman, A.: Proteolysis, fibrinolysis and coagulation. Significance in thrombolytic therapy. Circulation 26:596-611 (1962)
9. Astrup, T.: Fibrinolysis in the organism. Blood 11:781-806 (1956)
10. Astrup, T.: Die Bedeutung der Fibrinolyse. in: Medizinische Grundlagenforschung, Bd. II S.196-221. Stuttgart, Thieme (1959)
11. Astrup, T. and Albrechtsen, O.K.: Estimation of the plasmino-

- gen activator and the trypsin inhibitor in animal and human tissues. Scand. J. clin. Lab. Invest. 9:223-243 (1957)
12. Astrup, T. and Albrechtsen, O.K.: Die Bedeutung der Fibrinolyse bei Uterusblutungen. in: Runge, H. und Hartert, I.: Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung in der Gestationsperiode. S. 107-111, Stuttgart 1957.
  13. Barry, A.P., Geoghegan, T. and Shea, S.K.: Acquired fibrinogenopenia in pregnancy. Brit. Med. J. 1955/II:287-290
  14. Beller, F.K.: Störungen der Blutgerinnung als geburtshilfliche Komplikation. Dtsch. med. Wschr. 82:913-918 (1957)
  15. Beller, F.K.: Die Gerinnungsverhältnisse bei der Schwangeren und beim Neugeborenen. Leipzig, J.A. Barth (1957)
  16. Beller, F.K.: Neuere Gerinnungsanalytische Befunde beim Neugeborenen. Geburtsh. Frauenheilk. 18:447-450 (1958)
  17. Beller, F.K.: Fibrinogenopathia intra partum. Blut 9:65-73 (1963)
  18. Beller, F.K., Douglas, G.W., Debrovner, C.H. and Robinson, R.: The fibrinolytic system in amniotic fluid embolism. Amer. J. Obstetr. Gynec. 87:49-55 (1963)
  19. Beller, F.K., Glas, P. and Roemer, H.: Fibrinogenolysis as a cause of obstetric hemorrhage. Amer. J. Obstetr. Gynec. 82: 620-624 (1961)
  20. Bieniarz, J.: Die Physiologie der Blutstillung nach der Geburt im Lichte der Blutgerinnungsuntersuchungen. Zbl. Gynäk. 78:1369-1385 (1956)
  21. Biezenski, J.J. and Moore, H.C.: Fibrinolysis following accidental haemorrhage. J. Obstetr. Gynec. Brit. Emp. 66:82-85 (1959)
  22. Bonsnes, R.W., Sweeney, M.J.: A rapid, simple semiquantitative

- test for fibrinogen employing thrombin. Amer. J. Obstetr. Gynec. 70:334-340 (1955)
23. Butler, B.C., Taylor, H.G. and Graf, S.: The relation of disorders of the blood clotting mechanism to toxemia of pregnancy and the value of Heparin in therapy. Amer. J. Obstetr. Gynec. 60:564-574 (1950)
  24. Ciulla, U.: Studien über die Blutgerinnung in der Schwangerschaft. in: Koller, T. und Merz, W.R.: Thrombose und Embolie. S.120-123. Basel, B.Schwabe (1955)
  25. Cohen, S.J. and Warren, R.: Fibrinolysis. New Engl. J. Med. 264:79-84, 128-134 (1961)
  26. Cope, J. and Simmons, E.: The fibrinolytic activity of umbilical cord blood. J. Obstetr. Gynec. Brit. Empire 65:414-418 (1958)
  27. Deutsch, E.: Diskussionsbemerkung. in: Runge, H. und Hartert, I.: Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung in der Gestationsperiode. S.115. Stuttgart, Schattauer (1957)
  28. Deutsch, E.: Gerinnungsphysiologie. in: Naegeli, T., Matis, P. et al.: Die thromboembolischen Erkrankungen. S.73-139, Stuttgart, Schattauer (1960), 2.Auflage
  - 28a. Deutsch, E. und Fuchs, H.: Natürlich vorkommende Koagulationsinhibitoren. Acta haematol. 20:97-114 (1958)
  29. Dittrich, H., Puffer, E. und Seifert, E.: Experimentelle Untersuchungen über die Bestimmung des Hitzefibrins nach Schulz. Klin. Wschr. 37:465-469 (1959)
  30. Duchaine, P.: Uterine hemorrhage and afibrinogenemia. Amer. J. Obstetr. Gynec. 73:1195-1200 (1957)
  31. Egli, H.: Physiologische Grundlagen der Fibrinolyse. In: Zuk-

- schwerdt, L. und Thies, H.A.: Experimentelle und therapeutische Fibrinolyse (Symposium). S.5-13. Stuttgart (1963)
32. Eichenberger, E., Kickhöfen, B., Schmidhauser-Kopp, H. und Schönholzer, G.: Über die fibrinolytische Wirkung von Thrombin. Schweiz. med. Wschr. 84:65-67 (1954)
33. Eichenberger, E. und Schmidhauser-Kopp, H.: Thrombelastographische Untersuchungen über die Fibrinolyse. Helvet.physiol. pharmacol. Acta 12:C69-C70 (1954)
34. Elsner, P.: Fibrinolyse und normale Geburt. in: Runge, H. und Hartert, I.: Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung in der Gestationsperiode. S.100-106. Stuttgart 1957
35. Elsner, P.: Fibrinolyse in Schwangerschaft und Geburt. Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 6 (1957); auch als: Fasc. 16 der Bibl. Gynäk.
36. Elsner, P.: Das fibrinolytische System des Blutes während physiologischer und pathologischer Verhältnisse in der Geburt. (Ausstellung) Geburtsh. Frauenheilk. 18:438-443 (1958)
37. Favre-Gilly, I.: Fibrinolyse et grossesse interrompue par sensibilisation au facteur rhésus. Rev. Hémat. 7:60-71 (1952)
38. Fitzgerald, T.B. and Jackson, S.H.: Afibrinogenemia in obstetrics. Lancet 270:412-414 (1956)
39. Flute, P.T.: The clinical assessment of fibrinolysis. Proc. Roy. Soc. Med. 56:411-414 (1963)
- 39a. Flute, P.T.: The assessment of fibrinolytic activity in the blood. Brit. Med. Bull. 20:195-199 (1964)
40. Fonio, A.: Über die fibrinolytischen Vorgänge und ihre Auswirkung in klinischer Sicht. Medizinische 1958:1563-1568
41. Gebelein, H. und Heite, H.-J.: Statistische Urteilsbildung.

Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer (1951)

- 41a. Gross, R., Hartl, W., Kloss, G. und Rahn, B.: Thrombolyse durch Infusion hochgereinigter Streptokinase. Dtsch. med. Wschr. 85:2129-2141, 2147 (1960)
- 41b. Gross, R.: Blutgerinnung und Fibrinolyse. in: Behringwerk-Mitteilungen H.44 (Thrombolyse durch Streptokinase) S.1-16, Marburg/Lahn, F.G.Elwert (1964)
- 41c. Gross, R.: Diskussionsbeitrag. in: Behringwerk-Mitteilungen H.44 (Thrombolyse durch Streptokinase) S.19, Marburg/Lahn, F.G.Elwert (1964)
42. Grundmann, E.: Fruchtwasserembolie. Dtsch. med. Wschr. 84: 917-919 (1959)
43. Halse, T.: Das fibrinolytische Potential. Medizinische 1958: 2044-2054, 2102-2108
44. Hammerstein, J. und Stein, P.: Fruchtwasserembolie als Todesursache sub partu. Geburtsh. Frauenheilk. 19:765-779 (1959)
45. Hardaway, R.H. and Johnson, D.G.: Influence of fibrinolysin on shock. Amer. J. Med. Ass. 183:597-599 (1963)
- 45a. Hartert, H.: Thrombelastographische Untersuchungen zur Thrombusbildung. Klin. Wschr. 27:789-790 (1949)
46. Hegetschweiler, W.O.: Das postpartuale Thrombose- und Eklampsie-Syndrom. Schweiz. med. Wschr. 86:137-143 (1956)
47. Held, E.: Hämorrhagische Diathese mit Fibrinogenmangel in der Geburtshilfe. Schweiz. med. Wschr. 86:241-245 (1956)
48. Hirschlein, H.J.: Die Gerinnungsverhältnisse beim Credé'schen Handgriff. Geburtsh. Frauenheilk. 22:193-200 (1962)
- 48a. Hörder, H.-H.: Isolierter Faktor V-Mangel bedingt durch einen spezifischen Hemmkörper. Acta haematol. 13:235-241 (1955)

49. Jürgens, J. und Beller, F.K.: Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse. Stuttgart, Thieme (1959)
50. Jung, E.G. und Duckert, E.: Wirkung von Hlasmin (Fibrinolysin) auf die Gerinnungsfaktoren. Schweiz. med. Wschr. 90:1239-1241 (1960)
51. Käser, C.: Über Blutgerinnungsstörungen bei Fällen von schwerer vorzeitiger Lösung der Plazenta. Geburtsh. Frauenheilk. 12:10-18 (1952)
52. Käser, C.: Das hämorrhagische Syndrom in der Geburtshilfe. Schweiz. med. Wschr. 86:991-996 (1956)
53. von Kaula, K.F.: Betrachtungen zur postnarkotischen Fibrinolyse. Schweiz. med. Wschr. 77:313-316 (1947)
54. Kayser, H.-W.: Bestimmungen der zirkulierenden Blutmenge vor und nach der Geburt mit Hilfe von radioaktivem Phosphor. Arch. Gynäk. 182:529-538 (1953)
55. Kennan, A.L. and Bell, W.N.: Blood coagulation during normal pregnancy, labor and the puerperium. Amer. J. Obstetr. Gyn. 73:57-64 (1957)
56. Kinch, R.: Hypofibrinogenemia in pregnancy and puerperium. Amer. J. Obstetr. Gynec. 71:746-753 (1956)
57. Koller, F.: Fibrinolyse. Schweiz.med.Wschr.90:1235-1238(1960)
58. Koller, F. und Held, E.: Der Prothrombin- und Faktor VII-Gehalt des Blutes am Ende der Schwangerschaft und bei Neugeborenen. Gynaecologia 134:43-46 (1952)
59. Koller, F., Loeliger, A., Duckert, E. und Hu-Wang, H.: Über einen neuen Gerinnungsfaktor und seine klinische Bedeutung. Dtsch. med. Wschr. 77:528-533(1952)
60. Kullander, S. and Källén, B.: The fibrinolytic activity of

- human endometrium, studied in tissue culture. Part I: Normal endometrial and decidual tissue. *Acta obstetr. gynec. scandinav.* 40:1-5 (1961)
61. Künzer, W.: Zur Physiologie der Blutgerinnung bei Neugeborenen. Antrittsvorlesung. in: Keller, W. und Künzer, W.: Zwei Vorlesungen zur Einweihung des neuen Hörsaals der Universitätskinderklinik Freiburg i.Br. S.39-71. Stuttgart, Thieme (1964)
62. Künzer, W.: Fetales Fibrinogen. II.Mitteilung: Untersuchungen zur fibrinolytischen Resistenz des "Labelvenen-Fibrins". *Klin. Wschr.* 40:478-481 (1962)
63. Lee, I. and McCluskey, R.E.: Immunohistochemical demonstration of the reticuloendothelial clearance of circulating fibrin aggregates. *J. Exper. Med.* 116:611-617 (1962)
64. Lepage, P., Eyquem, A. et Petit, F.-F.: Syndrome hémorragique mortel, avec incoagulabilité sanguine, par fibrinolyse probable. *Rev. Hémat.* 7:72-73 (1952)
65. Lewis, J.H., Leary, D.C., Fresh, J.W. and Ferguson, J.H.: Fibrinolytic fibrinogenopenia. Occurrence in a case of abruptio placentae. *Amer. J. Obstetr. Gynec.* 75:418-422 (1958)
- 65a. Ludwig, H.: Hämatologische und hämostaseologische Befunde bei der Ovulationshe-mung durch Östrogen-Gestagen-Kombinationen. *Fortschr.Geburtsh.Gynäk.* Vol.21:198-214 (1965)
- 65b. Ludwig, H., Huke, W. und Schlemmer, H.: Blutgerinnung und Fibrinolyse unter der Geburt. Klinische und experimentelle Ergebnisse zur Anwendung der Epsilon-Aminocapronsäure in der Geburtshilfe und Gynäkologie. Ausstellung. 35.Tagung Dtsch. Gesellsch. Gynäk., München(1964)

- 65c. Ludwig, H.: Hämostaseologische Untersuchungsmethoden. in:  
Handbuch der Kinderheilkunde. Bd. II: Pädiatrische Diagnostik  
S. 535-552. Heidelberg-Berlin, Springer (1965)
66. MacFarlane, R.G. and Biggs, R.: Fibrinolysis. Its mechanism  
and significance. Blood 3/II:1167-1187 (1948)
67. Marbet, R.: Einfache Methoden zur Untersuchung von Fibrinolyse-  
seproblemen. Röntgen. Laborat. Praxis XI:143-146, 149-152  
(1958)
68. Markgraf, W.: Die Beeinflussung des Gerinnungspotentials  
nach Operationen und verschiedenen Anästhesiearten. in:  
Koller, T. und Herz, W.R.: Thrombose und Embolie. S. 495-499  
Basel, B. Schwabe (1955)
69. McKay, D.G., Kliman, A. and Alexander, B.: Experimental pro-  
duction of afibrinogenemia and hemorrhagic phenomena by com-  
bined fibrinolysis and disseminated intravascular coagula-  
tion. New Engl. J. Med. 261:1150-1154 (1954)
71. Nicola, P. de: Veränderungen der Blutgerinnung in der Schwan-  
gerschaft bei puerperalen Zuständen und beim Neugeborenen.  
in: Runge, H. und Hartert, I.: Physiologie und Pathologie der  
Blutgerinnung in der Gestationsperiode. S. 86-91 (1957)
72. Niesert, H.W.: Das Verhalten der Fibrinolyse unter der Ge-  
burt und post partum. Arch. Gynäk. 187:144-155 (1955)
73. Niesert, H.W.: Untersuchungen über die Gerinnungsfähigkeit  
des Blutes unter der Geburt. Geburtsh. Frauenheilk. 16:862-  
869 (1956)
74. Niesert, H.W.: Schwere postpartale Blutungen durch Afibrino-  
genämien. Zschr. Geburtsh. Gynäk. 146: 327-334 (1956)

75. Niesert, H.W.: Zur Spontanfibrinolyse unter der Geburt.  
Geburtsh. Frauenheilk. 18:436-438 (1958)
76. Niesert, H.W.: Die Bedeutung der Afibrinogenämie in der Geburtshilfe. Fortschr. Med. 81:441-444 (1963)
77. Niesert, H.W. und Schneider, J.: Retroplazentare Fibrindepots als Ursache der Defibrinierungsblutungen bei der vorzeitigen Lösung der Plazenta. Geburtsh. Frauenheilk. 22:1002-1005 (1962)
78. Niewiarowski, S., Latallo, Z. et Stachurska, J.: Apparition d'un inhibiteur de la thromboplastinoformation au cours de la protéolyse du fibrinogène. Rev. Hémat. 14:118-128 (1959)
79. Olwin, J. and Allen, E.: Plasma prothrombin during pregnancy and the puerperium. Amer. J. Obstetr. Gynec. 60:1363 (1950)
80. Pálos, L.A.: Atmung, Kreislauf und Blutgerinnung als funktionelle Einheit. in: Koller, T. und Merz, W.R.: Thrombose und Embolie. S.54-58. Basel, B.Schwabe (1955)
- 80a. Pavlovsky, A.: Report of the subcommittee on scheme of coagulation. Gleneagles 1963. in: Hunter, R.B. Koller, F. and Beck, D.: Fibrinogen and Fibrin. Turnover of clotting factors Stuttgart, Schattauer (1964)
81. Perlick, E.: Gerinnungsfaktoren und vegetative Regulationen. in: Koller, T. und Merz, W.R.: Thrombose und Embolie. S.142-150. Basel, B.Schwabe (1955)
82. Pfau, H.: Schwartzman-Banarellische Reaktion als Ursache schwerer Schock- und Blutungszustände in der Geburtshilfe. Geburtsh. Frauenheilk. 20:689-693 (1960)
83. Phillips, L.L.: Etiology of afibrinogenemia: Fibrinogenolytic

- and fibrinolytic phenomena. Ann. New York Acad. Sci. 75/II: 676-684 (1959)
84. Phillips, L.L., Butler, B.C. and Taylor, H.C.: A study of cytofibrinokinase and fibrinolysin in extracts of tissue from human endometrium, myometrium, decidua and placenta. Amer. J. Obstetr. Gynec. 71:342-349 (1956)
85. Phillips, L.L. and Skrodelis, V.: The fibrinolytic enzyme system in normal, hemorrhagic and disease states. J. Clin. Invest. 37:965-973 (1958)
86. Phillips, L.L., Skrodelis, V. and Taylor, H.C.: Hemorrhage due to fibrinolysis in abruptio placentae. Amer. J. Obstetr. Gynec. 84:1447-1456 (1962)
87. Pritchard, J.A. and Wright, M.R.: Pathogenesis of hypofibrinogenemia in placental abruption. New. Engl. J. Med. 261:218-222 (1959)
88. Fuder, H.: Thromboplastinaktivität und Lösungsmechanismus. in: Runge, H. und Hartert, I.: Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung in der Gestationsperiode. S.112-115. (1957)
89. Ratnoff, O.D. and Holland, T.R.: Coagulation components in normal and abnormal pregnancy. Ann. New York Acad. Sci. 75/II: 626-633 (1959)
90. Ratnoff, O.D., Pritchard, J.A. and Colopy, J.E.: Medical progress; hemorrhagic states during pregnancy. New Engl. J. Med. 253:63-69, 97-102 (1955)
91. Reid, D.E.: Clinical considerations in hypofibrinogenemia. Ann. New York Acad. Sci. 75/II: 685-689 (1959)
92. Reid, D.E.: The acquired clotting defect (hypofibrinogenemia) in pregnancy. Amer. J. Obstetr. Gynec. 87:344-353 (1963)

93. Reid, D.E., Weiner, A.E. and Roby, C.C.: Intravascular clotting and afibrinogenemia, the presumptive lethal factors in the syndrome of amniotic <sup>fluid</sup> embolism. Amer. J. Obstetr. Gynec. 66:465 (1953)
94. Reilly, Ch.T. and Zito, A.J.: Hypofibrinogenemia and ABO heterospecific pregnancy. Amer. J. Obstetr. Gynec. 77:375-381 (1958)
95. Roemer, H. und Beller, F.K.: Die Störung der Blutgerinnung bei vorzeitiger Plazentalösung. Geburtsh. Frauenheilk. 16: 8-28 (1956)
96. Ruckstuhl, L. Bellet, S., Sandberg, H. and Gelber, L.: Changes in fibrinolytic parameters during the course of normal pregnancy. Amer. J. Obstetr. Gynec. 84:424-428 (1962)
98. Runge, H. und Hartert, I.: Defibrinierung des Blutes als Ursache schwerer geburtshilflicher Blutungen. Geburtsh. Frauenheilk. 13:861-869 (1953)
99. Runge, H. und Hartert, I.: Statistische Untersuchungen über das Verhalten der Blutgerinnung im Thrombelastographen nach gynäkologischen Operationen. Klin. Wschr. 31:32-33 (1953)
100. Runge, H. und Hartert, I.: Weitere Beobachtungen über das Vorkommen schwerer Blutungen post partum als Folge von Gerinnungsstörungen. Medizinische 37:1289-1291 (1956)
101. Runge, H. und Hartert, I.: Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung in der Gestationsperiode. Internationales Symposium im Rahmen der 31. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie, Heidelberg 1956. Stuttgart, Schattauer (1957)

102. Runge, H., Hartert, I. und Eicher, W.: Vergleichende Untersuchungen der Blutgerinnung im mütterlichen und kindlichen Blut bei noch pulsierender Nabelschnur. *Gynaecologia* 138:337-349 (1954)
103. Runge, H. und Pfau, P.: Die Koagulopathien in der Geburtshilfe. *Münchn. med. Wschr.* 102:1949-1955 (1960)
104. Sandmire, E. and Covalsky, B.: Afibrinogenemia resulting from amniotic fluid infusion. *US Armed Forces Med. J.* 7: 1351-1355 (1956)
105. Schild, W.: Der Fibrinogengehalt im mütterlichen Blut bei Spontangeburt und seine Beziehungen zum Fibrinogengehalt im Nabelschnurblut. *Geburtsh. Frauenheilk.* 22:1214-1218 (1962)
106. Schmitt, H.: Veränderungen der Blutgerinnungsfaktoren in der Schwangerschaft, unter der Geburt und im Wochenbett. in: Runge, H. und Hartert, I.: *Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung in der Gestationsperiode.* S.95-96. Stuttgart, 1957
107. Schneider, Ch.L.: A toxic principle from progestational endometrium and placenta. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 62:322-325 (1946)
108. Schneider, Ch.L.: Fibrination and defibrination. in: Runge, H. und Hartert, I.: *Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung in der Gestationsperiode.* S.15-38. Stuttg. 1957
109. Schneider, Ch.L.: Etiology of fibrinopenia: fibrination defibrination. *Ann. New York Acad. Sci.* 75/II:634-675 (1959)
110. Schulz, F.-H.: Eine einfache Bewertungsmethode von Leberparenchymschäden (volumetrische Fibrinbestimmung). *Acta hepatol.* 3/I:306-310 (1955)

111. Schwalm, H.: Das Partogramm. Geburtsh. Frauenheilk. 17: 105-121 (1957)
113. Schwalm, H.: Diskussionsbemerkung. in: Runge, H. und Hartert, I.: Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung in der Gestationsperiode. S. 77-79. Stuttgart (1957)
114. Schwenzer, A.W.: Das Verhalten einzelner Gerinnungsfaktoren unter der Geburt. Geburtsh. Frauenheilk. 18: 445-446 (1958)
115. Schwenzer, A.W., Klotzsch, B. und Roka, L.: Das Gerinnungssystem unter der Geburt. Arch. Gynäk. 191: 8-25 (1958)
116. Schwenzer, A.W. und Halberstadt, E.: Veränderungen im Gerinnungssystem des Blutes bei Lagerung in Glasflaschen und Plastikbeuteln. Blut 9: 237-249 (1963)
117. Schwick, G.: Beiträge zur Diagnostik von Gerinnungsstörungen. Laboratoriumsblätter für die medizinische Diagnostik 1961, H. 1. Marburg/Lahn, Behring-Werke (1961)
- 117a. Schwick, G.: Diskussionsbeitrag. Behringwerk-Mitteilungen H. 41 (Thrombolyse), S. 34. Marburg/Lahn, N.G. Elwert (1962)
- 117b. Seegers, W.H.: The activation of prothrombin. Behringwerk-Mitteilungen H. 41 (Thrombolyse), S. 15-30, Marburg/Lahn, N.G. Elwert (1962)
- 117c. Sherry, S., Fletcher, A.P., Alkjaersig, N.: Fibrinolysis and Fibrinolytic activity in man. Physiol. Review 39: 343-382 (1959)
118. Slunský, R.: Die thromboplastische Aktivität des Fruchtwassers und der Plazentaextrakte von ausgetragenen Schwangerschaften. Zschr. Geburtsh. 161: 56-65 (1963)

119. Slunský, R.: Die Blutgerinnungsstörungen in der Geburtshilfe. Eine experimentelle Studie über die Entstehung geburtshilflicher Blutungsübel. Leipzig, J.A. Barth (1963)
120. Stamm, H.: Einführung in die Klinik der Fibrinolyse. Basel-New York, Karger (1962)
121. Stefanini, M. and Turpini, R.A.: Fibrinogenopenic accident of pregnancy and delivery: a syndrome with multiple etiological mechanisms. Ann. New York Acad. Sci. 75/II:601-624 (1959)
122. Szinnyai, M., Csömör, S. und Káplár, Z.: Untersuchungen der Blutgerinnungsfaktoren bei Graviden, Toxämischen und Wöchnerinnen. Zbl. Gynäk. 84:480-486 (1962)
123. Szirmai, E.: Fruchtwasser und Koagulation während der Thrombophilie. in: Koller, T. und Merz, W.H.: Thrombose und Embolie S. 127-131 (1955), Basel, B. Schwabe
124. Szirmai, E.: Phlegmasia caerulea dolens und Blutgerinnungsuntersuchungen vor der Entbindung und im Wochenbett. Zbl. Gynäk. 78:1327-1334 (1956)
126. Vara, P.: Schwankungen des Fibrinogengehaltes während der Geburt bei gesunden und toxämischen Frauen. Geburtsh. Frauenheilk. 18:432-435 (1958)
- 126a. Walcher, A. und Goosens, N.: Über die Inhibition von Gewebsthromboplastin durch Serum. Zschr. ges. exper. Med. 131: 77-85 (1959)
127. Weiner, A.E., Reid, D.E. and Roby, C.C.: Coagulation defects associated with premature separation of the normally implanted placenta. Amer. J. Obstetr. Gynec. 60:379-386 (1950)

128. Wille, P.: Untersuchungen über das Vorkommen einer aktiven Thrombokinase im Fruchtwasser. Zbl. Gynäk. 78:1514-1523 (1956)
129. Wille, P.: Zur Erfassung des thromboplastischen Stadiums der Afibrinogenämie unter der Geburt. Arch. Gynäk. 191: 37-44 (1958)
130. Wille, P.: Das Verhalten des Plasmathrombokinase-Bildungstestes während Operation und Narkose. Arch. Gynäk. 192: 78-84 (1959)
131. Wille, P.: Blutgerinnungsveränderungen nach gynäkologischen Operationen (Vortragsbericht). Zbl. Gyn. 82:1751-1752 (1960)
132. Willson, I.R. and Munnel, E.R.: Fibrinolytic activity in blood during pregnancy complicated by hypertensive toxemias Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 62:277-279 (1946)
- 132a. Witte, S. und Dirnberger, P.: Die Bestimmung der Profibrinolytinzeit. Klin. Wschr. 32:133-136 (1954)
133. Zelenka, L., Gábor, M. und Kertai, M.: Untersuchungen über die Blutgerinnungsverhältnisse in Verbindung mit der Gestation. Zschr. Geburtsh. 151:98-105 (1958)
135. Zwinger, A.: Koagulopathie auf der Basis einer Hypofibrinogenämie bei missed abortion. Zbl. Gynäk. 83:301-305 (1961)

Nachtrag:

112. Schwalm, H.: Fibrinogen und Fibrinolyse in der Geburtshilfe (Kongreßbericht). Zbl. Gynäk. 78:42 (1956)



Ich möchte Herrn Dr.med. H.Ludwig für die Überlassung des  
Themas dieser Arbeit danken sowie für die Unterstützung, die  
er mir bei der Durchführung der Dissertation zukommen ließ.  
Herrn Prof.Dr.med. W.Bickenbach bin ich zu Dank verpflichtet,  
da er mir gestattete, in der I. Universitäts-Frauenklinik  
den experimentellen Teil der Dissertation fertig zu stellen.



## Lebenslauf

Am 31. Oktober 1939 in Nienburg (Weser) geboren, wuchs ich in Kühlenkamp, Niedersachsen, auf und ging dort in die Volksschule. Ab 1950 besuchte ich die Knabenoberschule in Nienburg, wurde 1954 auf das Gymnasium am Leibnizplatz in Bremen umgeschult, da mein Vater Volksschulrektor in Leeste bei Bremen wurde. 1959 legte ich in Bremen meine Reifeprüfung ab.

Während der vorklinischen Semester war ich in Freiburg i.Br., außer im 3. klinischen Semester, in dem ich in Wien eingeschrieben war, während des klinischen Studiums in München immatrikuliert. Am 15.6.1965 beendete ich hier mein medizinisches Staatsexamen.

Die erste Zeit meiner Medizinalassistentenausbildung verbrachte ich in Moosburg (Obb.) sowie bei Prof. E.S. Bücherl und Prof. K.Holldack in Berlin-Neukölln.





